

المركز العربي للمناومة والطبوع والاصحى

اكمل - الكويت



الموجز لذكريات

عن

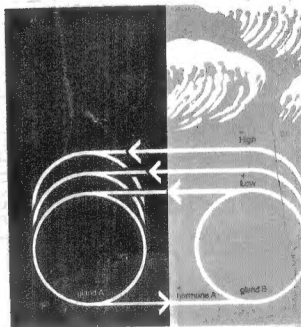
# الغد الصماء

تأليف

ولتور روزا لوف. فلتس

ترجمة

د. فهد الدين احمد محو



سلسلة الموجزات الإرشادية







المركز العربي للمواثيق والطبوع والإصحاح

أكمل - الكويت



المؤيد والمؤيدون  
عق

# الفرد والجماعة

تأليف  
ولتر روزنفلد. فلنسد

ترجمة  
د. و. نصر الدين (محمد محمود)

سلسلة الموجزات الإرشادية



TRANSLATED FROM:

RONALD FLETCHER

Lecture Notes On Endocrinology

Fourth Published Edition 1987

Blackwell Scientific Publications

ISBN 0-632-01676-0

هذه الترجمة مرخص بها من الناشر الأجنبي

حقوق الطبع محفوظة

للمركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية

ص.ب: ٥٢٢٥ الصفاة - الكويت رمز بريدي 13053

هاتف: ٢٤١٦٩١٥-٢٤١٩٠٨٦، تليكس: ٤٤٦٧٥

الطبعة الأولى



## لغتنا العربية

رَمَعْنِي لِنَفْسِي فَأَعْمَدْتِ مَهْدِيَّ إِلَى  
 وَأَوَدَيْتِ قَوِيَّ فَأَهْمَسْتِ حَسْبِيَّ إِلَى  
 رَمَوْنِي بِعَقْبِي فِي السَّبَابِ وَلَكِنِّي  
 عَقِبْتُ بِأَنِّهِ أَوْجَعُ لِقَوْلِي بِرَدِّي  
 وَصَغْتُ كِتَابَ اللَّهِ لَفْظًا وَوَسَائِدَ  
 وَأَضْفَعْتُ عَنْ آيِ بُرْهَانٍ وَظَاهِرٍ  
 فَكَيْفَ أَضْمِنُ الْيَوْمَ عَنْ وَصْفِ الْبَرِّ  
 وَنَسِيتُ اسْمَ الْخَيْرِ مُحَمَّدًا  
 أَنَا الْبَعْرُ فِي الْحَسَنِ إِلَى الْأَزَلِّ كَامِنٌ  
 فَجَسَدٌ بِأَهْلِ الْغَوَايِ عَنْ هَذَا إِلَى  
 لَزِي لِي لِمَسَالَةِ الْعَرَبِ هَذَا وَنَعْمًا  
 وَلَكِنْ هُوَ قَوْلُهُ يُعْزِلُ الْغَايَةَ  
 لَأَتَّبِعَ قَوِيَّ - هَذَا فَاللَّهُ عَمَّتْ لَمْ  
 إِلَى لَغْنَةٍ لَمْ تَنْهَ لِي بِرَدِّهَا

حافظ إبراهيم







## المحتويات

|     |       |  |
|-----|-------|--|
| هـ  | ..... | الترجم                                       |
| ز   | ..... | تقديم  |
| ط   | ..... | مقدمة المؤلف                                 |
| ١   | ..... | المقدمة : الفصل الأول                        |
| ١١  | ..... | البكرياس والسكريات : الفصل الثاني            |
| ٢٥  | ..... | داء السكري - معالجه السريرية : الفصل الثالث  |
| ٤٧  | ..... | داء السكري - علاجه : الفصل الرابع            |
| ٨١  | ..... | السمه : الفصل الخامس                         |
| ٩٩  | ..... | الغدة الدرقية : <del>الفصل السادس</del>      |
| ١٤٣ | ..... | الكلسيوم والعظام والدريقيه : الفصل السابع    |
| ١٧١ | ..... | النخامي والوطاء : الفصل الثامن               |
| ٢٠٧ | ..... | الكظر : الفصل التاسع                         |
| ٢٤٥ | ..... | الحصىة : الفصل العاشر                        |
| ٢٦٧ | ..... | اضطرابات التهايز الجنسي : الفصل الحادي عشر   |
| ٢٧٥ | ..... | المبيض : الفصل الثاني عشر                    |
| ٢٩٩ | ..... | مبحث الغدد الصماء الصائفي : الفصل الثالث عشر |
| ٣٣٣ | ..... | ١ موضوعات متنوعة : الفصل الرابع عشر          |
|     | ..... | الكشاف                                       |







## المترجم

- ولد بالخرطوم في ٢٨ أكتوبر ١٩٣٠ .
- حصل على بكالوريوس الطب والجراحة من كلية الطب جامعة الخرطوم عام ١٩٥٦ وعلى الدكتوراه في علم وظائف الأعضاء من كلية الطب جامعة أدنبرا عام ١٩٦٤ .
- مارس الطب في وزارة الصحة السودانية .
- التحق ببيتة التدريس بكلية الطب جامعة الخرطوم عام ١٩٥٩ .
- تدرج في المراتب الأكاديمية بكلية طب جامعة الخرطوم حتى حصل على لقب أستاذ عام ١٩٧٢ .
- انتدبه هيئة الصحة العالمية أستاذاً ورئيساً لقسم علم وظائف الأعضاء بكلية الطب جامعة أديس أبابا في الفترة ١٩٧٣ - ١٩٧٥ .
- عين عميداً مؤسساً لكلية الطب جامعة الجزيرة بالسودان عام ١٩٧٥ .
- انتدب لكلية الطب جامعة الكويت أستاذاً ورئيساً لقسم علم وظائف الأعضاء عام ١٩٧٧ .
- عين مساعداً لعميد كلية الطب للشؤون الأكاديمية بجامعة الكويت في الفترة ١٩٧٨ - ١٩٨١ .
- عين رئيساً لقسم وظائف الأعضاء عام ١٩٨٦ ولا يزال يشغل هذا المنصب .
- عين مديراً لوحدة التعليم الطبي بكلية الطب جامعة الكويت عام ١٩٨٢ ولا يزال يشغل هذا المنصب .
- ترأس تحرير المجلة الطبية السودانية في الفترة ١٩٦٥ - ١٩٧٢ .







## تقديم

### معالي الدكتور عبد الرحمن عبد الله العوضي

تضاعفت الجهود وتبلورت الآراء في الآونة الأخيرة حول تعريب الطب في العالم العربي والذي أصبح مطلباً قومياً وعربياً. للوصول إلى هذه الغاية المنشودة كان لا بد من إثراء المكتبة العربية بالمراجع والكتب والدوريات الطبية، فهي المحور الأساسي نحو الانطلاقة الكبرى لتحقيق هذه الغاية السامية. من هذا المنطلق أخذ المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية على عاتقه الإسهام بزماء المبادرة والقيام بدور بارز في هذا الحقل فتمركز جهده في تشجيع النشر والترجمة في مجال العلوم الصحية على نطاق العالم العربي أجمع، وقد بدأ نتاج جهده المتواصل الدؤوب يأتي أكله.

في عالمنا المتطور يوماً بعد يوم لاسيما في مجال العلوم الطبية وما واکب ذلك من أبحاث فاضت بها الصحف والمجلات يصعب على طلاب الطب والدراسات الطبية العليا مسايرة كل ما ينشر. لهذا وجدت سلسلة المجلات الإرشادية إقبالاً منقطع النظير من قبل طلاب الطب لأنها اهتمت في المقام الأول بكل ما تتطلبه الممارسات الطبية اليومية المتطورة دون الخوض في المغالطات النظرية والأبحاث المتخصصة الدقيقة.

لهذا تضافرت الجهود في المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية لترجمة سلسلة المجلات الإرشادية الطبية، ففي هذا الموجز الإرشادي عن الغدد الصماء أثار المؤلف معالجة الجوانب العملية للاضطرابات الصماءية المألوفة بأسلوب



منطقتي واضح وسلس، يجد فيه طلاب الطب والأطباء عامة كل ما تتطلبه  
دراساتهم الطبية وممارساتهم السريرية.

وأنني لأرجو صادقاً أن يضاعف الجهد في النشر والترجمة والتعريب على  
نطاق العالم العربي الواسع لتثري المكتبة العربية وصولاً إلى الغاية الكبرى  
المشودة.

وفقنا الله جميعاً لخدمة هذه الأمة الفتية وإحياء تراثها ومجدها وسؤدها  
لتحتل مكانها الطبيعي بين الأمم.

الدكتور عبدالرحمن عبدالله العوضي  
الأمين العام للمركز



## مقدمة المؤلف

هذا الموجز الإرشادي عن الفدد الصم مرشد لطلاب الطب وطلاب  
دبلومات الطب والجراحة على حد سواء. تحتوي المعلومات التي يتضمنها على  
فهم وتشخيص ومعالجة الاضطرابات الصموية التي نواجهها في الممارسات  
اليومية.

لبلوغ أعلى درجة من الإيجاز تم بحث كل غدة على حدة مع التركيز على  
الجوانب العملية. يشتمل الجزء الأكبر على الاضطرابات المؤلفة مع ذكر  
الاضطرابات الأخرى وتعريفها، أما الجوانب التي ليست لها أهمية عملية في  
الوقت الحاضر فلم يعنى بها في هذا الموجز بالرغم من أهميتها القصوى من الناحية  
النظرية. لقد استعملت الاصطلاحات المبسطة بقدر الإمكان أما الرموز فقد  
ظهرت كبدائل إلا إذا كانت ضرورية وهامة.

تحقيقاً لمبدأ الإيجاز فقد أغفلت الجوانب التاريخية والجينية والمقارنة. بالمثل  
كان من الضروري فقط ذكر المبادئ التقليدية أو أكثرها قبولاً دون التطرق إلى  
مناقشة البدائل الأخرى.

إن أساليب التحاليل الكيميائية واستخداماتها السريرية في نمو مطرد غير  
أن الممارسات الفعلية تختلف من مكان لآخر، لذا استبعد الوصف التفصيلي هذه  
الاختبارات بينما ضمنت المعدلات المرجعية التقريبية للاختبارات المألوفة. في  
الممارسات الحقيقية يجب الحصول على المعلومات التالية من المختبرات التي يتم  
التعامل معها: المقاييس المتاحة والبروتوكولات المفصلة وتفسيراتها.



في التوصيات الخاصة بالعلاج يفضل استعمال المستحضرات المعروفة لذلك لم أنطرق إلى البدائل التجارية العديدة. القراءة الاضافية المقترحة في نهاية كل فصل تحتوي على الكتب الحديثة أو مواضيع منقحة ولكنها لا تحتوي على الأبحاث الأصلية أو المبكرة.

لقد عاونني كثيرا السير ريموند هوفنبرغ ودكتور ديفيد أندرسون في إعداد الطبعات السابقة ويسعدني هنا أن أنفي وأعترف بالفائدة القصوى التي جنيتها من النقاش مع زملائي العديدين ولكني أقر أنني مسئول شخصياً عن كل الأخطاء التي وردت في هذا الموجز وعن كل ما حذف من معلومات.

دكتور رونالد ف. فلتشر



## الفصل الأول

### المقدمة

يتطرق هذا الفصل إلى وصف وشرح طبيعة ودور الجهاز الصماوي والقواعد الأساسية التي تحكم عمله والأسباب التي تؤدي إلى علالته.

#### الجهاز الصماوي

يتكون الجهاز الصماوي من عدة غدد داخلية أو مجموعات من الخلايا الفارزة ذات الأنشطة المتعددة والمتراطة. إن دور الغدد الصماء هو أن تعمل جنباً إلى جنب مع الجهاز العصبي للتحكم في وظائف الجسم المختلفة.

للجهاز الصماوي ثلاث صفات مميزة: الأولى هي إن إشارات الغدد الصماء تنتقل بواسطة الهرمونات التي تفرزها خلايا صماوية في السوائل النسيجية أو في الدم. والثانية هي سرعة الاستجابة التي توصف بالبطء نوعاً ما، حيث أنها تقاس بالدقائق أو الأيام بالمقارنة للسرعة الفائقة لاستجابات الجهاز العصبي والثالثة هي أن الجهاز الصماوي ينظم نفسه ذاتياً.

هناك عدة روابط تربط بين الجهاز العصبي والجهاز الصماوي ولكن أكثرها أهمية هي الرباط الوثيق بين الوطاء والنخامي Hypothalamic: Pituitary.

#### صنع الهرمونات وإطلاقها

العديد من الهرمونات تتكون من عديد الببتيدات التي يتراوح طولها من ثلاثة إلى مائتي حمض أميني ويعتمد صنع هذه المركبات على تسلسلات الدنا



DNA الذي يشتق منه الرنا المرسال messenger RNA الذي يؤدي إلى تجميع الأحماض الأمينية بالتسلسل السليم. أما في حالة الهرمونات الغير بروتينية فإن تسلسل الدنا يرمز الأنزيمات المناسبة لصنع هذه المركبات. لقد تم التعرف على الكثير من تسلسلات الدنا الملائمة.

من المعروف أن المركب الذي يتم صنعه في حالة الهرمونات الببتيدية هو في الحقيقة «طليعة هرمون» مكون من سلسلة ببتيدية طويلة يشطر منها الهرمون في مرحلة لاحقة.

في أغلب الحالات يخزن الهرمون حديث الصنع داخل الخلايا في حويصلات أو حبيبات. عند الحاجة تتحرك هذه المركبات نحو غشاء الخلية وتلتحم معه (التفاز exocytosis) فيطلق الهرمون. العديد من الأعضاء الصماء تطلق الهرمونات بطريقة متذبذبة تتراوح فتراتها من دقائق إلى ساعات مشيراً إلى أن خلايا كثيرة تطلق في نفس الوقت الهرمون الذي سبق صنعه. بما أن العديد من هذه الهرمونات لا تمكث طويلاً في الدورة الدموية يعني ذلك أن معدلاتها في البلازما ترتفع وتنخفض بسرعة مما يتسبب في صعوبة التفسير الصحيح لمعدلاتها إذا قيست في عينات منفردة.

## أجهزة التحكم والتنظيم

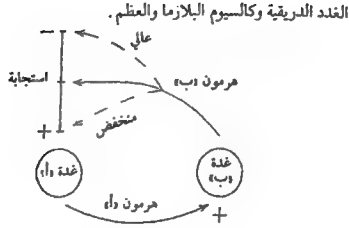
### التنظيم بالتفليم الراجع Feedback Modulation

إن معدلات العديد من الهرمونات في الجسم تنظم ذاتياً بواسطة أنظمة التفليم الراجع.

الشكل ١ - ١ يوضح الملامح الهامة لهذا التفليم الراجع.

إن حسامية واستجابة الجهاز المستقبل في أجزاء مختلفة من العروة تميل إلى جعل الجهاز في حالة توازن ولكن في أغلب الأحيان تتغير نقطة التوازن حسب الظروف السائدة. إن أغلب أنواع عرى التفليم الراجع المعروفة ترتبط بالنخامي الأمامية وغدها المستهدفة target glands ولكن نفس الاعتبارات تنطبق مثلاً على





يوضح ضرورة مثالية والتلقين الرجوع، غدة «أ» تطلق هرمون «أ» الذي ينبه غدة «ب» التي تطلق هرمون «ب» الذي يكيف إطلاق هرمون «أ». قد تتأرجح حامية المستقبلات في غدة «أ». الفرض من هذا التنظيم هو التحكم في معدل هرمون «ب» في البلازما.

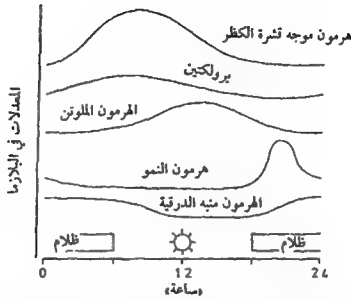
أمثلة كثيرة لأنظمة هذا التحكم نجدها في العديد من مجالات فيزيولوجيا وأمراض الغدد الصماء والاستقصاءات والعلاج.

### التغيرات الدورية

هناك عدة تغيرات نظامية Rhythmic في الجهاز الصماوي تأتي عن طريق النخامي الأمامية. فالدورة الحيضية الشهرية خير مثال لذلك وتعتمد على التفاعلات بين الغدد المعنية.

التغيرات الرئيسية التي تطرأ على معدلات هرمونات النخامي الأمامية في البلازما نتيجة للنظم اليوماوي موضحة في الشكل ١ - ٢.





شكل ١ - ٢

يوضح النظم اليوماوي لمعدلات بعض هرمونات النخامي الأمامية في البلازما. غقت المنحنيات وجعلت مثالية. المقاييس ليست حقيقية وغير متجانسة.

### الاستجابة للمنبهات الخارجية

هنالك عدة عوامل بيئية تؤدي إلى تغيرات حادة أو مزمنة في الوظائف الصباوية. أن معدلات بعض الهرمونات خاصة هرمونات لب الكظر وقشرة الكظر ترتفع مع الانفعالات النفسية كالخوف. كما أن الانفعالات الجسدية كالإجهاد العضلي والإصابات والجراحة والحمى تزيد إفراز هرمونات عديدة ولكن هنالك بعض الشواذ مثل الإجهاد المستمر الذي يخفض معدلات تيسوستيرون البلازما. تناول الطعام يرفع هرمونات الأمعاء وبعض وظائف النخامي الأمامية.

### الهرمونات في الدم

إن الاسترويدات والهرمونات الدرقية تنتقل في الدم متحدة مع بروتينات البلازما في أغلب الأحيان. العديد من البروتينات ومن بينها الألبومين تشارك في عملية انتقال الهرمونات وتوجد غلوبولينات حاملة لها ألفة عالية للإتحاد



مع الهرمونات ونقلها في الدم. ومن المفترض وجود توازن بين الهرمون المنقل حراً في الدم وغير متحد مع بروتينات البلازما ومستقبلات هذا الهرمون في الخلايا وبذلك يكون هذا الجزء الطليق من الهرمون هو الجزء النشط الفعال بيولوجياً (شكل ١ - ٣).



ربط الهرمون. جزيئات الهرمون (النقاط السوداء) تتواجد في البلازما إما متحدة مع بروتين حامل أو طليقة. بعض الهرمون الطليق يتشر في السائل خارج الخلايا حيث يلتحم بعضه مع مستقبلات الخلايا فيؤدي إلى المفعول الهرموني.

إن التركيز الكلي للهرمون في البلازما قد يعتمد على تركيز أو ألفة البروتينات الحاملة للهرمون أكثر من أي عامل آخر فيؤدي ذلك إلى انطباع خاطيء عن تأثيرها الفعلي على الأنسجة. وقد توجد الهرمونات الببتيدية في مجموعات ذات أحجام مختلفة كما قد توجد أيضاً شطرات من عديد الببتيدات ذات الأحجام الضخمة.

### كيفية عمل الهرمونات

للهرمونات الببتيدية والكاتيكولامينات أي الهرمونات الذائبة في الماء مستقبلات خاصة فوق أغشية الخلايا. إن تنشيط مواقع المستقبلات *receptor sites* بوصول هذه الهرمونات يؤدي إلى إطلاق (أو قمع) سكلاز الأدينيل *adenyl cyclase* فيكون أحادي فوسفات الأدينوزين الدوري *CAMP* الذي ينتقل إلى



أجزاء أخرى من الخلية فننشط الكينازات البروتينية Protein kinases والتفاعلات الناتجة عن ذلك تؤدي إلى التأثيرات الخاصة بالهرمون وبما أن أحادي فوسفات الأدينوزين الدوري هو المرسال الثاني second messenger الذي ينقل وظائف عدد من الهرمونات، يجب أن يوجه إلى المكان المناسب في الخلية بناء على طبيعة المنبه ربما بمروره على أجزاء الخلايا المرتبطة بمستقبلات محددة Specific receptors .

أما الاستيرويدات فإنها تمر من خلال غشاء الخلية وتلتحم بمستقبلات هيولية محددة Specific Cytoplasmic Receptors والمركبات الناتجة عن ذلك تنتقل إلى نواة الخلية فتؤدي إلى انتساخ transcription الرنا المرسال المحدد Specific Messenger RNA ثم يعود الرنا مرة أخرى إلى الهيولي Cytoplasm حيث تتم عملية تركيب البروتينات . الهرمونات الدرقية تدخل الخلية وتنجز مفعولها السريع في تنشيط عملية استقلاب الطاقة داخل الميتوكوندريا mitochondria ولها مفعول بطيء في تركيب البروتينات بواسطة مستقبلات النواة . أما طريقة عمل الأنسولين فليست واضحة تماماً ولكن من المعروف أنه يتفاعل مع مستقبلات على سطح الخلية كما أنه يلج داخل الخلية أيضاً .

### استقلاب الهرمونات

لتحقيق المرونة في التحكم على الوظائف الصياوية من الضروري أن تنخفض أو ترتفع معدلات الهرمون في البلازما بسرعة . لهذا نجد أن استقلاب بعض الهرمونات يتم بسرعة فائقة فلا يتعدى عمرها النصفى بضع دقائق . ويتحقق ذلك بنكوص الهرمون من خلال سبل استقلابية محددة . وفي الحقيقة ليس من الضروري أن تنكص الهرمونات أثناء أداء وظائفها . تقريبا كل جزيئات الهرمون الذي تفرزه الغدة لا تؤدي النشاط الذي من أجله صنعت بل يتم تدميرها قبل انجازه .



## الاستقصاء الصماوي

إن تطوير الاستقصاء المناعي جعل من الممكن قياس معدلات معظم هرمونات البلازما لكن الاستقصاء المناعي يميز أجزاء من الجزئيات وهذه الأجزاء قد تكون نشطة أو غير نشطة بيولوجياً . لذا فإن نتائج الاستقصاء المناعي والاستقصاء الحيوي ليس بالضرورة أن تكون متطابقة وبالرغم من ذلك فإن الاستقصاء الحيوي نسبة لتعقيده لا يستعمل إكلينيكيًا . نتيجة لتذبذب معدلات الهرمون وتغيرات ارتباطه أصبح واضحاً أن قياس المعدلات في البلازما بالرغم من أنها مفيدة لكنها قد لا تؤدي إلى رؤية صحيحة عن الوضع الحقيقي .

نسبة لتعقيدها وتكلفتها العالية يجب ألا تجري هذه الاستقصاءات الصماوية إلا عند الضرورة وبترشيد . هنالك ثلاث مستويات من التعقيد يمر بها المريض تدريجياً إن كان ذلك ضرورياً للمعالجة السليمة .

١ - معدلات البلازما: إن قياس معدل هرمون البلازما مرة واحدة قد يفي بالغرض في كثير من الحالات خاصة كاختبار تنظيري .

٢ - معدلات البلازما المتكررة: قد يكون مفيداً تكرار المقاييسات في أحوال مختلفة كالمقاييسات في أوقات مختلفة من اليوم أو أثناء الدورة الحضيضة أو على مدى فترة من الزمن .

٣ - اختبارات التنبيه والكبت: هنالك عدة طرق وأساليب تستعمل لاختبار استجابة الغدة لعوامل مختلفة .

## المرض الصماوي

### Endocrine Disease

تعريفه

العديد من ملامح الاضطرابات الصماوية سببها زيادة أو نقص في أحد المواد الكيميائية الموجودة في الجسم السليم . إن تركيز الهرمونات يختلف اختلافاً



كثيراً بين الأصحاء مما يستحيل معه إيجاد خط فاصل دقيق بين وظائف الغدد الصماء الطبيعية والغير طبيعية لذلك فإن التحاليل الكيميائية التي تجري على الفرد يمكن تقييمها فقط على ضوء معدلاتها عند السكان ككل وهذا ما يقلل من قيمة نتائج الاختبارات في الحالات المشبه فيها. لحسن الحظ الزمن كفيل بحل هذه المشكلة وبدون آثار ضارة على المريض. إن التشخيص السليم لهذه الحالات ضروري للغاية إذ أن إعادة هذه الاختبارات بعد بدء العلاج تصبح مضيعة في أغلب الأحيان وربما تكون مستحيلة. لذا يجب إجراء بعض الفحوصات الشبئية حتى في الحالات الواضحة الجلية إلا إذا أملت الضرورة الاستعجال ببدء العلاج.

#### السيببات

إن الدلائل المتزايدة تشير إلى أهمية العوامل الوراثية كمسببات للأمراض الصباوية خاصة داء السكري والأمراض الدرقية. أما التأثيرات البيئية فدورها غير مؤكد. إن ضمور الغدد الصماء منتشر نسبياً وعادة ما تلعب عوامل المناعة الذاتية auto-immune دوراً هاماً في ذلك ولكن العيب الأساسي غير معروف حتى الآن. كما أن الأضداد المنشطة للغدد هامة في داء غريفز Grave's Disease ولكن الغموض يسود بدءها. وفي بعض الأحيان تفرز الغدد الهرمونات بنسب غير طبيعية كما أن بعض الأمراض الصباوية تكون نتيجة لمقاومة ضد وظيفة الهرمون.

إن الأورام تتكون بسهولة في الغدد الصماء ولكنها في أغلب الأحيان أورام حميدة benign tumours. قد تكون هذه الأورام خاملة ولكن الكثير منها يحتفظ بالقدرة على صنع هرمون أو هرمونات الغدة الأم أو الخلايا المماثلة ولكن الأنسجة الورمية تفقد كل أو بعض خصائص التلقيم الراجع التي تنظم عملها مما يسبب ازدياداً في إفراز الهرمونات بدون تحكم فترتفع معدلاتها في البلازما.

#### تعليق

في غضون السنين القليلة الماضية شهد علم الغدد الصم تغييرات



ملحوظة . فقد أصبح من المستطاع قياس جميع الهرمونات في المختبر وبمعدلاتها الضئيلة مما زاد من إدراكنا وتفهمنا لفيزيولوجية الغدد الصماء وساهم مساهمة كبيرة في التشخيص الاكلينيكي . كما أن بعض الاهتمامات تركزت بطريقة خاصة على مستقبلات الهرمونات والجهاز العصبي الصماوي والرواميز الجينية لصناعة الهرمونات وعوامل النمو كمجال حديث في الاستقصاء .

لقد برز علم الغدد الصماء كتنخصص جديد أحرز تقدماً ملموساً في علاج تدني الخصوبة كما أن المجالات الجديدة لاستعمال العقاقير لتغيير الوظائف الصماوية أصبحت واضحة . من الصعب جداً التنبؤ بالمستقبل ولكن يبدو أن هذا التحول السريع سيستمر بنفس الخطى .

\*\*\*



## مراجع عامة

بالإضافة إلى المجلات المتخصصة هنالك عدد من الكتب التي يمكن الرجوع إليها والاستفادة منها في مجالات مبحث الغدد الصماء . لتفادي ذكرها في كل فصل تم تجميعها هنا في نهاية هذا الفصل .

- Clinics in Endocrinology and Metabolism (1973 *et seq.*) W.B. Saunders, London.
- Degroot L.J. *et al.* (1979) *Endocrinology* (3 volumes). Grune & Stratton, New York.
- Hall R. *et al.* (1980) *Fundamentals of Clinical endocrinology*, 3rd edn. Pitman Medical, Tunbridge Wells.
- Inghar S.H. (Ed.) (1985) *Contemporary Endocrinology*, Vol. 2. Plenum Medical Book Company, New York.
- Pinchera A. *et al.* (Eds) (1980) *Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*. Academic Press, London.
- O'Riordan J.L.H. *et al.* (1982) *Essentials of Endocrinology* Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Rabin D. & McKenna T.J (Eds) (1982) *Clinical Endocrinology and Metabolism. Principles and Practice*. Grune & Stratton, New York.
- Wilson J.D. & Foster D.W. (eds) (1985) *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th edn W.B. Saunders, London.



## الفصل الثاني

### البنكرياس والسكريات

#### البنكرياس Pancreas

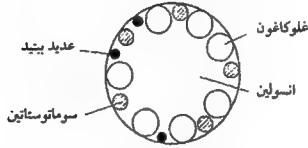
البنكرياس المكتمل النمو يزن بين ٥٠ و ٧٠ جراما ويقع خلف الصفاق Peritoneum ، رأسه في انحناء العفج (الاثنا عشر) duodenum وذيله بالقرب من نقر الطوحال hilum of the spleen . إن وظيفة الجزء الأكبر من البنكرياس هي الإفرازات الخارجية exocrine أي إفرازات البنكرياس التي تقوم بعملية الهضم في الأمعاء . أما الجزء الصباوي فيكون فقط ١ - ٢٪ من وزن البنكرياس ويحتوي على حوالي مليوني جزيرة لنفرانس وهي مناطق مكتظة بالأوعية الدموية ويتفاوت حجمها من عدة خلايا إلى عقيدات nodules عرض كل منها ٣٠٠ ميكرومتر .

حتى الآن يمكن التعرف على أربعة أنواع رئيسية من الخلايا في جزيرة لنفرانس :

| نوع الخلية | الهرمون الذي تفرزه      |
|------------|-------------------------|
| ب B        | أنسولين                 |
| أ A        | غلوكاغون                |
| د D        | سوماتوستاتين            |
| ب . ب P.P  | عديد الببتيد البنكرياسي |



ما يقرب من ٨٠٪ من حجم الجزيرة يتكون من خلايا «ب» وتنظم الخلايا الأخرى بالقرب من سطح الجزيرة (شكل ٢ - ١). عشرة هرمونات أخرى على الأقل تم التعرف عليها في خلايا الجزيرة.



شكل ٢ - ١

رسم بياني يمثل مقطعاً عرضياً لإحدى جزيرات لنفزهنس (النوع الغني بالغلوكاغون) يوضح توزيع بعض الخلايا المفردة للهرمونات. تلك الخلايا المتمركزة في لب الجزيرة (ليست موضحة على انفراد) تفرز الأنسولين.

### الإفرازات

تركيب الجزيرات الكيمحيوي ليس متجانساً في أجزاء البنكرياس المختلفة. في النوع «الظهري dorsal» من الجزيرات يوجد الغلوكاغون بكميات أكبر من عديد بيتيد البنكرياسي أما في النوع «البطني ventral» من الجزيرات التي تنشأ من أصل مختلف في الجنين فتجد النسبة معكوسة.

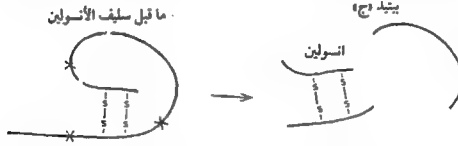
التنظيم الداخلي للجزيرة معقد وهناك ترابط بين خلايا «ب» وبينها وبين الخلايا الأخرى. قد يوجد ترابط وظيفي بين أجزاء البنكرياس الصليوية والأخرى خارجية الإفراز exocrine. أن وجود معدلات عالية من الأنسولين داخل البنكرياس يساعد على إنتاج الأنزيمات البروتينية. أن أهمية هذه العلاقات مازالت مبهمة.



## الأنسولين Insulin

### صنعه وتركيبه وإطلاقه

خلايا «ب» تنتج سلسلة منفردة من بيتيد متعدد تسمى ما قبل سليف الأنسولين Pre-Proinsulin التي سرعان ما تفقد مؤخرتها فيتكون سليف الأنسولين Proinsulin (شكل ٢ - ٢) ثم ينشط مرة أخرى فيؤدي ذلك إلى الأنسولين وبيتيد «ج» الرابط اللذان يخزنان معا في الحبيبات الإفرازية. إن معدل إفراز الأنسولين يتحكم فيه بدرجة عالية معدل الغلوكوز خارج الخلايا ولكن عدة مواد أخرى قد تنبه إفرازه أيضا. كما أن التحكم في إنتاج الأنسولين مرتبط جزئياً بالتحكم في إطلاقه.



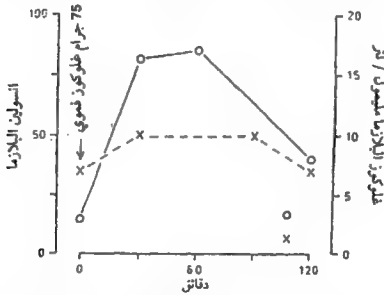
شكل ٢ - ٢

جزئية ما قبل سليف الأنسولين تنشط في النقاط الموضحة بعلامة الصلب وتؤدي إلى سليف الأنسولين ثم إلى الأنسولين وبيتيد «ج» الرابط.

يحتوي الأنسولين على سلسلة بيتيد «أ» مكونة من ٢١ حمض أميني وسلسلة بيتيد «ب» مكونة من ٣٠ حمض أميني ويربط بين السلسلتين جسران من السلفيد الثنائي Disulphide. بالمقارنة مع الأنسولين الأدمي نجد أن نواتر الأحماض الأمينية في أنسولين الخنزير وأنسولين البقر متطابق تقريباً. ولكنه يختلف عن أنسولين الخنزير في حمض أميني واحد وعن أنسولين البقر في ثلاثة أحماض أمينية وهذا ما يجعلها متميزين مناعياً immunologically distinct ولكن لا يتقصد كثيرا من فاعليتها في الإنسان.



الأنسولين والبيتيد «ج» (الخامل بيولوجيا) تطلق مع بعضها البعض بالتقاط exocytosis الحبيبات الفارزة. وينبه هذه العملية ارتفاع الغلوكوز خارج الخلايا وهو العنصر الرئيسي في التحكم (شكل ٢ - ٣) ولكن بعض المواد الأخرى كالأحماض الأمينية والغلوكاغون لها مفعول أيضاً.



شكل ٢ - ٣

يوضح الاستجابة المثالية للأنسولين والغلوكوز بعد جرعة غلوكوز فموية. معدلات غلوكوز البلازما الموضحة تمثل الحد الأقصى تقريبا للمعدلات الطبيعية.

#### استقلاب الأنسولين Metabolism

يزول الأنسولين من الدم سريعاً ويقدر عمره النصفى half-life بحوالي أربع دقائق ويتم إزالته بنكوصه في عدة أنسجة أهمها الكبد والكلية.

#### وظيفة الأنسولين

النشاط البيولوجي مرتبط بعدة مناطق صغيرة نسبياً في جزيئة الأنسولين ويفترض أن تكون هذه المناطق هي التي تتفاعل مع المستقبلات المحددة الموجودة على أغشية الخلايا. ما يحدث بعد ذلك غير واضح ولكن النتيجة الرئيسية هي تسير دخول الغلوكوز في الخلية وربما تكون هناك تأثيرات أخرى مستقلة.



إن جميع الأنسجة تقريباً تتأثر بالأنسولين ولكن أكثرها أهمية الكبد والعضلات (بما في ذلك عضلات القلب) والأنسجة الشحمية. التأثيرات العامة ملخصة في الجدول ٢ - ١ ليس للأنسولين تأثير على الأمعاء والكلية في تعاملها مع الغلوكوز.

جدول ٢ - ١ مفعول الأنسولين

| الأنسولين                         | عادة يؤدي إلى          |
|-----------------------------------|------------------------|
| نقصه يؤدي إلى                     |                        |
| تحويل الغليكوجين إلى غلوكوز       | تصنيع الغليكوجين       |
| تحويل الأحماض الأمينية إلى غلوكوز | تصنيع البروتين         |
| تحويل ثلاثي الغليسريد إلى كيتونات | تصنيع ثلاثي الغليسريد  |
| نقص أكسدة الغلوكوز                | أكسدة الغلوكوز         |
| خلال                              |                        |
| المواقب السريرية لنقص الأنسولين   |                        |
|                                   | ارتفاع غلوكوز البلازما |
|                                   | يليه سكرية             |
|                                   | إبالة تناضحية          |
|                                   | تجفاف                  |
|                                   | ضمور الدهن والعضلات    |
|                                   | خلال                   |

#### مقاومة الأنسولين Insulin resistance

هنالك أحوال كثيرة يبدو فيها أن الأنسولين لا يقوم بوظيفته الطبيعية. هنالك بعض التأملات حول لماذا وكيف يحدث ذلك. من المحتمل أن يكون من



أسبابه تغيير في مستقبلات الأنسولين أما نقصان في عددها أو تغيير في وظيفتها. وقد تعاقب الأنشطة ما بعد المستقبلات. من الحالات المعروفة التي تحدث فيها مقاومة نسبية للأنسولين السمنة وداء السكري النوع الثاني Type II Diabetes. نوع حاد من المقاومة يحدث أحيانا في المرضى الذين يعالجون بالأنسولين والذين يشبه أنهم يعانون من استجابة مناعية (انظر الفصل الرابع).

### الغلوكاغون

الغلوكاغون هو سلسلة واحدة من عديد الببتيد له تركيب معروف مكون من ٢٩ حمض أميني. تقاس معدلاته في البلازما بالمقاييس المناعية. الغلوكاغون ضروري لصنع الغلوكوز في الكبد بتحريضه تحلل الغليكوجين glycogenolysis وهو يستجيب للانفعالات فيساعد على الحفاظ على معدل غلوكوز البلازما أثناء النشاط العضلي. ومن التناقض أن الغلوكوز ينبه افراز الأنسولين. دور الغلوكاغون في داء السكري مازال مبهماً. ربما لا يكون مهماً في نشوء الداء ولكنه قد يكون عاملاً في إحداث الخلل (انظر تحت الهرمونات المعدية المعوية) لمزيد من هرمونات خلايا الجزيرة. (الفصل الرابع عشر ص. . . .).

### استقلاب السكريات Carbohydrate Metabolism

في الغذاء البريطاني المتوسط حوالي ٤٥٪ من الكالوريات تستمد من السكريات ومعظم الكاهلين يتعاطون ما بين ١٠٠ إلى ٣٠٠ جراماً في اليوم. تتكون معظم هذه السكريات من النشاء والسكروز وسكر القصب وسكر البنجر والسلاكتوز (الحليب) ولكن جميعها تهضم في الأمعاء الدقيقة وغشائها المخاطي فتمتص الأمعاء أحادي السكريد Monosaccharides فقط وبالنسب الآتية تقريباً: ٨٠٪ غلوكوز، ١٥٪ غلاكتوز و ٥٪ فركتوز. الفركتوز والغلاكتوز يتم استخراجها في الكبد حتى في غياب الأنسولين أما الغلوكوز فيدخل في السبل الاستقلابية للغليكوجين Glycogen Metabolic Pathways. فالغلوكوز هو الوحيد المتميز في الممارسات الإكلينيكية ومن غير المستطاع استعمال أي نوع آخر من



السكريات في معالجة داء السكري .

في الشخص العادي بعد تناول الأكل يتحكم إطلاق الأنسولين في جلوكوز البلازما ونقله إلى داخل الأنسجة . في حالة المخمصة Starvation طويلة الأمد تظل معدلات الجلوكوز في البلازما طبيعية على الدوام في بادئ الأمر ويتحقق ذلك بتحلل الغليكوجين Glycogenolysis في الكبد والعضلات ولكن هذا المخزون سرعان ما ينفذ فيتم بعد ذلك تركيب الجلوكوز من الأحماض الأمينية حيث أنه ليس من الممكن تركيبها من الأحماض الدهنية .

### الاستقلاب الكيتوني Ketone Metabolism

ما تسمى «بالأجسام الكيتونية» (الأسيتواسيتات وبيتا هيدركسي بيوتيرات والاسيتون) تتكون من الأحماض الدهنية في متقدرات خلايا الكبد . تستعمل الكيتونات كمصدر للطاقة للدماغ والعضلات خاصة في حالات المخمصة . في حالة داء السكري يؤدي نقص الأنسولين الذي ينجم عنه زيادة في الجلوكاغون إلى تخفيض في تكون الشحم من الجلوكوز وزيادة في تحلل الشحم . أن السبل الاستقلابية الخلوية الملائمة والعلاقات المترابطة معقدة للغاية ولكن يبدو أن الجلوكاغون يساعد بطريقة غير مباشرة على دخول الأحماض الدهنية في المتقدرات فيعزز صنع الكيتونات . عندما يرتفع إنتاج الكيتونات ارتفاعا ملموسا يفوق طاقة الجهاز الذي يقوم بتصريفها - يزداد معدلها في البلازما والبول . المخمصة وحدها في الأشخاص الطبيعيين ترفع معدلات الكيتونات لدرجة تؤدي إلى اختبارات إيجابية عند فحص البول روتينيا .

### نقص سكر الدم Hypoglycaemia

أعراضه وعلاماته

ليس من المألوف أن تظهر أعراض حقيقية حتى ينخفض جلوكوز البلازما إلى أقل من ٢,٥ مليمول في اللتر (٤٥ مليجرام في مائة ملي لتر) . أعراض نقص



سكر الدم مزيج من التأثيرات المباشرة لافتقار الدماغ للغلوكوز Neuroglycopenia والتأثيرات التي تنتج من إفراز الكاتيكولامينات. الأولى تؤدي إلى الهيجوحيه والهياج والتخليط والنعاس بينما تؤدي الثانية إلى العصبية والضعف والوهن والخفقان والجوع والخوف والتعرق ومن ملاحظتها الأخرى التخليط وفقد الذاكرة ومتلازمات نفسانية مختلفة. كما قد يحدث خلل عصبي متقطع أو بؤري يشبه السكتة. قد يعاني بعض المرضى من أعراض فقدان الوعي أو نوبات الصرع. تخط هذه الأعراض متغير ومتبدل نتيجة لسرعة انخفاض السكر في الدم والأزمان وعمر المريض أثناء نوبة نقص سكر الدم. قد يظهر الفحص الجسدي سرعة ضربات القلب والتعرق والشحوب وتغيرات في الحالة العقلية وفي الحالات الصارمة فقدان الوعي وعلامات عصبية مع وجود ملامح الداء المستبطن (مثل التشنج). بين نوبات نقص سكر الدم لا توجد ملامح محددة لذا في غياب دليل على وجود داء معروف يؤدي إلى نقص سكر الدم، يعتمد كل شيء على تاريخ المرض وتوقيته وعلاقة الأعراض بتناول الطعام. في أغلب الأحيان قد لا يتم التعرف على نقص سكر الدم لفترات طويلة وحتى عندما يتم التعرف عليه قد يكون التشخيص السببي مخادعا.

#### الأسباب

معظم حالات نقص سكر الدم متقطعة ومرتبطة بالصيام بالرغم من أن الأعراض قد تحدث بعد ساعات قلائل من تناول الطعام. بعض الأسباب الأخرى مرتبطة بمنبه محدد مثل الكحول. القائمة الكاملة لجميع أسباب نقص سكر الدم كبيرة جدا ولكن الأنواع الرئيسية هي:

١ - أسباب بنكرياسية أولية Primary Pancreatic

٢ - سمية Toxic

٣ - تفاعلية Reactive

٤ - كبدية

٥ - صباويه



## ٦ - السائدة في الطفولة

### ١ - البنكرياسية الأولية Primary Pancreatic

هذا الاضطراب النادر سببه انسجة فارزة للأنسولين ولكنها انفرطت من قبضة التحكم الفيزيولوجي وعادة ما يكون السبب في ذلك ورم جزيري *insulinoma* وهو عبارة عن ورم غدي حميد صغير الحجم مصدره خلايا *β* ونادرا ما يكون متعددا (أورام مجهرية متعددة *microadenosis*) وقد يكون خيثا. المرضى عادة من صغار البالغين أو من هم في سن الكهولة في صحة جيدة وبدون علامات جسدية.

إن التصدي لعلاج هذه الحالات يكون أولا بتنظيم مواعيد الأكل وإعطاء إضافات من الجلوكوز إذا دعت الضرورة، أما العلاج الحاسم والنهائي هو استئصال الورم الجزيري (للتشخيص الكيميحيوي وتحديد الموضع أنظر بعده) إذا أصبح إجراء الجراحة مستحيلا، فالعلاج بعقار الديازوكسيد *Diazoxide* أو عقار الاستربتوزوتوسين *Streptozotocin* قد يكون مفيدا.

### ٢ - سمية Toxic

من أهم أسباب نقص سكر الدم في الممارسات الإكلينيكية فرط جرعة الأنسولين إما للاحتياجات المتغيرة أو عن طريق الخطأ أو عمدا للأذى. كما أن سلفونيلات اليوريا *Sulphonylureas* ذات المفعول الطويل مثل الكلوربروباميد والغليبنكلاميد قد تؤدي إلى نقص سكر الدم ومن غير المألوف أن يؤدي التولبتاميد إلى نقص سكر الدم. فرط تناول الكحول قد يسبب نقصا شديدا في سكر الدم وهذه الحالات مألوفة لدى مدمني الكحول وربما تكون سببا في هلاكهم. تناول الكحول بكميات متوسطة قد يزيد من حدة نقص سكر الدم التفاعلي (بعده) ويسبب بعض الأعراض عند الأصحاء.

### ٣ - تفاعلية Reactive

في بعض الأشخاص خاصة هؤلاء الذين يميلون إلى الانفعال أو الذين



يعانون من أعراض مقدمة داء السكري يختل سياق الوقائع الطبيعية التي تلي تناول الطعام مما يؤدي إلى ارتفاع نسبي في معدلات الأنسولين في الدم التي تسبب نقصا في سكر الدم . هذه الوقائع قد تتغير مع اختلاف الظروف والأحوال والأعراض خفيفة في أغلب الأحيان . وقد تحدث متلازمة مشابهة بعد استئصال المعدة الجزئي .

#### ٤ - كبدية Hepatic

كل أمراض الكبد قد تؤدي إلى نقص سكر الدم ولكن ليس هنالك توافق بين الرخامة النسبية relative severity في كلتا الحالتين وسبب العلاقة بينهما غير مؤكد .

#### ٥ - صهاويه Endocrine

قصور النخامي وقصور الكظر قد يؤدي إلى نقص سكر الدم . المواد ذات المفعول الشبيه بمفعول الأنسولين قد تفرزها أورام سرطانية .

#### ٦ - السائدة في الطفولة Childhood

نقص سكر الدم الوليدي : غلوكوز البلازما ينخفض عادة بعد الولادة مباشرة . وقد يكون هذا الانخفاض مبالغاً فيه أو قد يطول أمده ولكنه قد يختفي تلقائياً . مثل هذا الانخفاض أو أكثر منه حدة قد يحدث في الأطفال من أمهات يعانين من داء السكر وقد يحدث نقص سكر الدم الثانوي في الرضع عند إصابتهم بمرض عضال أو نتيجة لعبوب وليدية . الرضع ذوو الأحجام الصغيرة معرضون أيضاً للإصابة بنقص سكر الدم ولكن الأشكال الأخرى لنقص سكر الدم في الرضع غير محدة .

هنالك عدة أسباب لنقص سكر الدم في الولدان تحت سن سنة واحدة منها عيوب الاستقلاب الخلقية مثل الغلاكتوزيمية Galactosaemia وأمراض تخزين الغليكوجين Glycogen storage diseases . بعض الولدان يعانون من فرط أنسولين الدم المؤكد الذي قد يكون نتيجة لتسج متشتر في جزيرات البنكرياس - ما يسمى «نيسيدوبلاستوسيز nisidioblastosis» .



## التشخيص

يجب أن يبنى التشخيص على القياس الدقيق لغلوكوز الدم. إن اختبارات «المود Stick» وعدادات الغلوكوز السائدة لا يعمل عليها كثيرا عندما تكون المعدلات متدنية. لذا بالرغم من أنها قد تكون مفيدة في تنظير الولدان أو في أقسام الطوارئ إلا أن الاستقصاءات المختبرية ضرورية للوصول إلى التشخيص النهائي.

في البالغين الذين يعانون من أعراض متقطعة يتحتم قياس معدل الغلوكوز عدة مرات يتم توقيتها مع العوامل التي قد تكون متورطة أو أثناء الصيام طويل الأمد (الذي قد يصل إلى ٧٢ ساعة). أن وجود نسبة عالية من الأنسولين لا تلائم نسبة الغلوكوز في الدم هو دليل قوي لإفراز الأنسولين الغير متحكم فيه - قد يكون مصدره ورم جزيري insulinoma. يساعد على تشخيص الورم الجزيري إظهار ثلاثي هومبيل المكون من: تحريض الأعراض بالصيام وجود نقص سكر الدم المتواقت (مثل معدل غلوكوز البلازما أقل من ٢,٥ مليمول في اللتر) وزوال الأعراض بتناول الغلوكوز.

لقد استعملت عدة اختبارات أخرى (مثل استعمال تناول التليوتاميد والليوسين والغلوكاغون وغيرها) ولكنها جميعها معقدة وقد تكون ضارة. لا حوجة لثل هذه الاختبارات في الكبار ولكنها قد تكون ضرورية في الأطفال.

## أورام البنكرياس التي تفرز الهرمونات

سرطان البنكرياس الشائع والذي قد ينشأ في ظهارة القناة لا يفرز هرمونا ولكنه قد يكون - في بعض الأحيان - مصدرا لإنتاج الهرمون «المتنبذ» (أنظر الفصل الثالث عشر). أهم من ذلك الأورام النادرة (غدومات حميدة عادة) تنشأ من APUD (نقط ونزع الكربوكسيل من سلف الأمينات - Amine Precursor Up take and Decarboxylation) أنظر الفصل الرابع عشر وتفرز الهرمونات. تنقسم هذه الأورام إلى مجموعتين: المجموعة الأولى تحتوي على أورام تنشأ من خلايا موجودة طبيعيا في الجزيرات مثل الأورام الجزيرية وأورام الغلوكاغون. المجموعة



الثانية من الأورام تنشأ من خلايا غير موجودة طبيعياً في الجزيرات أهمها الورم المعدي الذي يفرز الغسترين .

### الورم الجزيري

قد تم وصفه سالفا (أنظر صفحة . )

### الغلوكاغونوما Glucagonoma

هذا الورم النادر يسبب متلازمة غريبة تشتمل على داء سكري خفيف ونقص في الوزن والتهاب اللسان والقم وحامى جلدية ناخره Necrotising Cutaneous Erythema . يثبت تشخيص هذا المرض بوجود نسبة عالية من الغلوكاغون في البلازما . ويعالج باستئصال الورم .

### الورم المعدي Gastrinoma

هذه الأورام التي قد تكون مفردة أو متعددة تسبب متلازمة زولنغر - اليسون Zollinger-Allison . إن إفراز الغسترين Gastrin المستمر وبكميات كبيرة يؤدي إلى فرط إفراز الحمض المعدي Gastric Acid والذي بدوره يسبب التقرح المفرط الراجع في أعلى السبيل المعدي المعوي Upper Gastro-intestinal tract . في هذه الحالات يكثر الإسهال الذي قد يؤدي إلى سوء الامتصاص malabsorption . الارتفاع المستمر في إفراز عصارة المعدة والحمض المعدي توحى بتشخيص هذه الحالة ويمكن تأكيدها بوجود نسبة عالية من الغسترين في البلازما .

### العلاج

العلاج الأمثل هو استئصال الورم ولكن قد يكون من الصعب تحديد موضعه . ما زال البنكرياس خارج نطاق تقنيات التصوير التشخيصي ولكن يبدو أن التفريس المقطعي بمساعدة الحاسوب (CAT) مفيد للغاية .





## قراءة أخرى

- Campbell I.L. *et al.* (1982) Insulin biosynthesis and its regulation. *Clinical Science* **62**, 449.
- Fain J.N. (1984) Insulin secretion and action. *Metabolism* **33**, 672.
- Friesen S.R. (1982) tumours of the endocrine pancreas. *New England Journal of Medicine* **306**, 580.
- Crimelius L. & Wilander E. (1980) Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. *Investigative and Cell Pathology* **3**, 3.
- Marks V. & Rose F.C. (1981) *Hypoglycaemia*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Orci L. (1984) Patterns of cellular and subcellular organisation in the endocrine pancreas. *Journal of Endocrinology* **102**, 3.
- Reaven G.M. (Ed.) (1983) A symposium on insulin resistance in Type II diabetes *American Journal of Medicine* **74** (supl.), 1.
- Schenk H. von (1981) Glucagon — biochemistry, physiology and pathophysiology. *Acta Medica Scandinavica* **209**, 145.







## الفصل الثالث

### داء السكري - معالجه السريرية

#### تعريفه

تعريف داء السكري أنه داء سببه قصور في تحمل السكريات. ويعتمد تشخيصه على إظهار ارتفاع في غلوكوز البلازما. عندما يكون هذا الارتفاع ملحوظاً في المتلازمات السريرية يصبح التعريف جلياً. ولكن - كما هو الحال في الكثير من الاضطرابات المصاوية - فإن النتائج الحدية ليست نادرة أو غريبة لذا برزت فكرة «ضعف تحمل الغلوكوز» كحالة تختلف عن داء السكري (انظر التشخيص ص ٢٨ لزيادة من التفاصيل).

#### جيشته

المعالم السريرية لداء السكري الأولي متغيرة، تتراوح بين أعوام من البيلة السكرية الطفيفة إلى الوفاة من الحماض الكيتوني بعد مضي أسابيع قليلة. وقد يأتي الداء في أي عمر من سن الرضاع المبكر إلى الشيخوخة المتقدمة. الأعراض الرئيسية هي البول والعطاش التي قد لا يضع لها المرضى أهمية ولا ييؤحون بها إلا إذا مثلوا عنها. في بعض الأحيان قد تكون الجيئة غامضة مع أعراض كالآلام البطن والضعف أو فقدان الوزن فقط. وقد يظهر داء السكري بمحض الصدفة في مريض يعاني من اضطراب آخر أو قد ينجلي نتيجة للكروب كالحمل والانتان.

التشخيص المتأخر في حالة داء السكري النوع الثاني قد يكون من سوء



الحظ ولكنه في حالة النوع الأول قد يكون كارثة ومن السهل أن نخطيء التشخيص إن لم نضعه في عين الاعتبار على الدوام .

ملحوظة : فحص البول الروتيني ضروري في الممارسات غير أنه يجب استقصاء البيلة السكرية المنفردة بقياس غلوكوز الدم . البيلة السكرية الكلوية المصحوبة بمعدل غلوكوز دم طبيعي مألوفة وليست ضارة ولا علاقة لها بداء السكري .

### أعراضه وعلاماته

ماعدات التغيرات التي تطرأ على النظر (انظر ص ٦١) فإن ارتفاع السكر في الدم في حد ذاته لا يؤدي إلى أي أعراض غير أن بعض المرضى يعتقدون أنه بإمكانهم التعرف عليها . إن تسرب الغلوكوز في البول عندما يتعدى معدله في البلازما ١٠ مليمولات في اللتر يسبب الإبالة التناضحية Osmotic diuresis التي تؤدي إلى التجفاف فالإحساس بالظما . الملامح الرئيسية لسوعي داء السكري الأساسيين والأسماء البديلة موضحة في جدول ٣ - ١ .

جدول ٣ - ١ الشكلاان الرئيسيان لداء السكري

| النوع الثاني                          | النوع الأول                          |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| داء سكري البالغين أو الناضجين         | المرادفات                            |
| هو البداية المتأخرة (بعد سن الثلاثين) | الشباب                               |
| غير معتمد على الأنسولين               | هو البداية المبكرة (قبل سن الثلاثين) |
|                                       | المتعمد على الأنسولين                |
|                                       | اللامح                               |
| السمنة مألوفة                         | الحفاة                               |
| فقدان الوزن طفيف                      | العفدان المفرط في الور               |
| الحكة مألوفة                          | الحكة غير مألوفة                     |
| سقم خفيف                              | سقم، غثيان، وقيء                     |
| لا يوجد خلال                          | الخلال مألوف                         |
| لا حاجة للعلاج بالأنسولين             | العلاج بالأنسولين ضروري              |
| الظما والبول                          | الظما والبول                         |



إن التباين بين أنواع داء السكري المختلفة أبعد ما يكون عن الكمال. بعض المرضى صغار السن قد يعانون من داء السكري الذي لا يحتاج إلى الأنسولين ولكن كثيراً ما تظهر عليهم أعراض داء السكري الأولى مكتملة في غضون سنة أو ستين. كما قد يصاب بعض كبار السن بداء السكري الأولي. من الضروري أن ندرك الفرق بين داء السكري المعتمد على الأنسولين (النوع الأول) وداء السكري الذي يعالج بالأنسولين. العديد من مرضى داء السكري الثانوي يحتاجون إلى العلاج بالأنسولين مستقبلاً (انظر ص ٥٢) للتحكم في غلوكوز البلازما ولن يصابوا بالخلل عند سحب الأنسولين لذا فإنهم ليسوا معتمدين على الأنسولين.

في حالة داء السكري النوع الأول لا يتعدى تاريخ المرض عدة أسابيع فالظمأ والبوال سرعان ما تلحق بهما أعراض تكون أكثر ضراوة، كالحمول المتزايد وفقدان الشهية وفقدان الوزن ثم قد تظهر آلام العضلات وضيق التنفس والغثيان والقيء وآلام البطن خاصة عند الأطفال. وفي بعض الأحيان إذا لم يتلق المريض العلاج فإنه يشعر بالنماس وقد يفقد وعيه نتيجة الحماس الكيتوني.

عند الفحص نجد المريض نحيلاً جفيفاً dehydrated وقد تكون علامات الحماس الكيتوني واضحة (انظر ص ٣٧). إن وجود مضاعفات بعيد الاحتمال ولكن قد نجد ما يجعل يحدثها مثل الخمج infection.

أما في داء السكري النوع الثاني قد يمتد تاريخ المرض إلى عدة أشهر وقد يشكو المريض من الضعف والوهن ومن درجات متفاوتة من فقدان الوزن. أما الحكمة الفرجية Pruritus vulvae والتهاب الحشفة balanitis فمن الأعراض المألوفة.

عند الفحص نجد أن الغالبية العظمى من المرضى تعاني من السمنة والبدانة، ماعداً التهاب الفرج والحشفة الناجم عن الخمج الثانوي لا نجد علامات مميزة غير فقدان منعكسات العرقوب ankle reflexes أحياناً نلاحظ بعض



المضاعفات عند رؤية المريض لأول مرة وهذا يعني أن الداء طال أمده دون التعرف عليه وتشخيصه .

هنالك أشكال أخرى نادرة لداء السكري الأولي منها داء السكري ذو البداية المتأخرة وتزامن البوالة التفهه مع داء السكري والضمور البصري والصمم كما أن داء السكري الثانوي قد يكون نتيجة لعطل البنكرياس .

### التشخيص

إن بعض الاختبارات والملاحظات ضرورية وحاسمة للوصول إلى التشخيص والعلاج السليم .

### البيلة السكرية Glycosuria

من خصائص البول السكري أن يكون غزيراً بسبب الإزالة التناضحية الناتجة عن البيلة السكرية وأن يكون شاحباً نتيجة لتخفيف الصباغ بكميات البول الغزيرة . وأن تكون كثافته النوعية عالية نسبة لوجود الغلوكوز في البول .

البيلة السكرية يمكن اكتشافها باختبار العود Stick test وكثير من هذه الاختبارات متوفر أما للغلوكوز منفرداً أو في مجموعات متنوعة من الاختبارات الأخرى . فاختبار العود يستخدم تفاعلاً خاصاً لأكسيداز الغلوكوز لذا تكون النتائج الإيجابية الزائفة نادرة ولكن بالرغم من ذلك فإنها حساسة وتكشف مستويات ضئيلة من البيلة السكرية والتي قد لا تكون معتدلة insignificant لذا يجب تمييزها باختبارات أخرى للوصول إلى التشخيص السليم . والبيلة السكرية يمكن تقدير كميتها بواسطة اختبار دياستيكتيس Diastix .

يجب الأخذ في الاعتبار أن الكيتونات قد تعوق التفاعل فتؤدي إلى نتائج ضعيفة زائفة في حالات الحماض الكيتوني .



### البيلة الكيتونية Ketonuria

إن اختبارات العود منفردة أو مجمعة كافية للمسح العام ويمكن أن تعطي تقديراً تقريبياً عن كميات الكيتونات فهي حساسة للغاية وتعطي تفاعلات إيجابية للخلل ketosis الناتج عن المحمصة starvation.

### غلوكوز البلازما

عند قياس غلوكوز البلازما كيميائياً يجب استعمال أحد الطرق الأنزيمية الدقيقة والمحددة. الدم المأخوذ من الشعيرات الدموية يحلل في حينه أما إذا أخذ الدم من الوريد فيجب أن يخلط مباشرة مع مشيط مناسب كإفلوريزيد ليمنع تحلل السكر. معدلات غلوكوز الدم في الشعيرات تفوق معدلاتها في الأوردة ب ١,١ مليمول في اللتر إلا في حالات الصيام. كما أن معدلات غلوكوز البلازما تفوق معدلات غلوكوز الدم ب ١,١ مليمول في اللتر.

إن قياس معدلات غلوكوز الدم باختبارات العود مفيدة في الأجنحة والمنازل كما يمكن تحسين دقتها باستعمال أجهزة قياس انعكاسية ولكنها ليست كافية من أجل التشخيص إلا في الحالات المفرطة.

### اختبار تحمل الغلوكوز (ج.ت.ت.)

#### Glucose Tolerance Test (G.T.T.)

هذا اختبار قيم ومفيد ولكنه إذاكرر فإن النتائج قد لا تتطابق تطابقاً جيداً حتى لو أجري الاختبار بعد اتخاذ كل الاحتياطات المذكورة أدناه. فعلى المريض أن يمارس نشاطه العادي وأن لا ينفق من غذائه (ما لا يقل عن ١٢٥ جراماً من السكريات) لمدة ثلاثة أيام على الأقل قبل الاختبار. وبعد صيام لمدة اثنتي عشرة ساعة أثناء الليل يجلس المريض هادئاً لمدة نصف ساعة ويمتنع المريض عن التدخين منعاً باتاً ثم تؤخذ عينة الدم وعينة البول. بعد ذلك يشرب المريض ٢٥٠ - ٣٥٠ مليترا من الماء تحتوي على ٧٥ جراماً من الغلوكوز مع إضافة قليل من النكهة إذا رغب المريض في ذلك.\*



أما بالنسبة للأطفال فجرعة الغلوكوز تعادل ١,٧٥ جرام لكل كيلو جرام واحد من وزن الطفل (حتى الوصول إلى جرعة الكبار). بعد ذلك يرتاح المريض دون أن يدخن أو يأكل لمدة ساعتين بينما تؤخذ عينات الدم والبول كل ٣٠ دقيقة.

#### تحليل نتائج الاختبارات

١ - ارتفاع عشوائي في معدل غلوكوز الدم أي أن يكون معدله أكثر من ١٥ مليمول في اللتر (٢٧٠ مليجرام في كل مائة مليلتر) خاصة إذا صحبته بيلة كيتونية وبعض الأعراض. يعني ذلك داء سكري مؤكد ولا داعي لإجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي. تقع الغالبية العظمى من المرضى في هذه الفئة.

٢ - معدل عشوائي طبيعي لغلوكوز الدم مع تعسلن أكثر من ١٠٪ من الهيموجلوبين، يعني هذا داء السكري المؤكد تقريبا.

٣ - بيلة سكرية مع معدل طبيعي لغلوكوز الدم، تعني بيلة سكرية كلوية لا علاقة لها بداء السكري.

د - تحليل اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (انظر تحت قراءات اضافية للتوصيات التي رفعت لهيئة الصحة العالمية).

معدلات غلوكوز الدم في الشعيرات الدموية (مليمول في اللتر).

| الطبيعي              | مع الصيام   | بعد ساعتين   |
|----------------------|-------------|--------------|
| أقل من ٦,٦           | أقل من ٧,٧  |              |
| تحمل الغلوكوز الضعيف | أقل من ٦,٦  | ٧,٨ إلى ١١,٠ |
| داء السكري           | أكثر من ٦,٧ | أكثر من ١١,١ |

(معدلات غلوكوز الدم الوريدي تقل ب ١,١ مليمول في اللتر من هذه المعدلات).



## الصعاب المتعددة التي تنجم عن تحليل النتائج

أ - إذا كان المعدل مرتفعاً أثناء الصيام ولكنه يصبح طبيعياً بعد ساعتين لا يمكن تصنيف هذه النتائج .

ب - إذا ارتفع المعدل فوق ١١ مليمول في اللتر أثناء الاختبار ولكن كانت معدلاته أثناء الصيام وبعد ساعتين طبيعية - قد يطلق على هذه الحالة ، «منحنى التخزين البطيء» هذه النتائج قد تحدث بعد استئصال المعدة وقد لا تكون لها أهمية فيما يتعلق بداء السكري .

ج - أن استعمال مفهوم «ضعف تحمل الغلوكوز» (أي أن يكون معدل الغلوكوز طبيعياً مع الصيام ومرتفعاً نوعاً ما بعد ساعتين) يثير كثيراً من المشاكل عند المعالجة - انظر الفصل الرابع .

## السببيات Aetiology

ليس هناك أسباب واضحة لداء السكري الأولى ولكن عدة عوامل قد تكون متورطة في أسبابه .

## الأسباب الوراثية Genetic

لا شك أن العوامل الوراثية تلعب دوراً في الإصابة بهذا الداء . إن الترابط بين توأمي البيضة identical twins (ووجد الزيجوت monozygotic) وداء السكري الثانوي عال ولكن الترابط مع داء السكري الأولى ضعيف جداً . لمرضى داء السكري الأولى قابلية عالية لحمل التوافق النسيجي لمستضد الكرويات البيضاء (A) histocompatibility leucocyte A (H-L-A) في المواضع DR3 وDR4 كما لوحظت علاقته المعقدة مع جهاز هـ ل - أ وليس هنالك ترابط بين الهـ ل - أ وداء السكري الثانوي بالرغم من أنه داء عائلي فأطفال الأبوين المصابين بالسكري أكثر قابلية للإصابة بالسكري من غيرهم . ورغم أن نسبة الخطر الحقيقي من الإصابة ليس مؤكداً ، إلا أنه قد يكون ثلاثة أضعاف حدوثه



عند غيرهم من الأطفال كما أن نسبة الإصابة بالسكري بين الذكور والإناث تميل إلى التغير مع مرور الزمن. ففي المملكة المتحدة في الوقت الحاضر تتساوى الإصابة بالسكري في الذكور والإناث.

### الحمج

إن الإصابة بداء السكري الأولي تبلغ ذروتها في سن ٦ إلى ١٢ سنة وفي فصلي الخريف والربيع. ربما يكون ذلك مرتبطا بالزيادة في حالات الحمج الفيروسي في المجتمع والذي يؤدي إلى التهاب الجزيرات في الأشخاص المعرضين له. (من الفيروسات المورطة كوكساي ب٤ وفيروس الحصبة الألمانية وفيروس النكاف وفيروس ابستاين بار).

### المناعة الذاتية

وجدت أصداد لنسج الجزيرات في أغلب حالات السكري المعتمد على الأنسولين والتي تم تشخيصها مبكرا ولكن هذه الأصداد تختفي عادة مع مرور الزمن ربما بعد تدمير الجزيرات.

### الكرب Stress

قد يؤدي الإجهاد الجسدي إلى الإصابة بالسكري، كما أن الأذى البدني للجسم كالحوادث الخطرة والحروق والعمليات الجراحية والاحتشاء العضلي القلبي يضعف عملية إطلاق الأنسولين. فالحمل (سكري الحمل) أو تعاطي الكورتيكويدات يمكن أن يكون لها نفس التأثير على جلوكوز البلازما مع اختلاف في الأسلوب.

الغالبية العظمى من المرضى تسترد تحملها للسكريات بعد انقشاع الأزمات والصددمات ولكن في بعض الحالات قد يستقر المرض ويدوم فثير بعض المشاكل الطبية الشرعية إذا تسبب فيه حادث مروري مثلا.



## الحمل

بالإضافة إلى البيلة السكرية الحفيفة المألوفة التي تواكب الحمل يظهر على بعض النساء الحوامل داء السكري الحلي (سكري الحمل) الذي قد يبدأ بعد الولادة في بعض الحالات ولكنه في أغلب الحالات يبدأ وقد يعود مرة ثانية في الحمل المستقبلي. بعض النساء اللاتي أصبن بسكري الحمل الذي بدأ يظهر عليهن داء السكري في وقت لاحق. إن احتمال الإصابة بداء السكري يزداد مع ارتفاع مرات الحمل وفي اللاتي يخلفن أطفالا ذوي أحجام كبيرة.

## الغذاء

من غير المحتمل أن يكون الغذاء سببا من أسباب داء السكري الأولي ولكن هنالك احتمال لعلاقة بين الغذاء وداء السكري الثانوي.

إن ارتفاع نسبة السكريات في الغذاء في حد ذاته ليس ضارا بالإنسان ولكن السكر النقي خاصة إذا استهلك بكميات كبيرة كما هو الحال في المملكة المتحدة قد يكون ضارا.

## السمنة

إن معدلات أنسولين البلازما عند السمان تميل إلى الارتفاع كما أن لهم مناعة نسبية ضد الأنسولين. فالسؤال لماذا يبقى بعض الأشخاص السمان ربما لعدة سنين قبل أن يصابوا بداء السكري؟ الإجابة على هذا السؤال غير شافية ولكن من المؤكد أن الكثير من مرضى السكري ذي البداية المتأخرة يعانون من السمنة.

## العقاقير

بعض العقاقير تحمّل السكريات أو قد تؤدي إلى داء السكري الحقيقي من النوع الثانوي عادة. من بين هذه العقاقير الكورتيكوستيرويدات



( والمهرمون موجه قشرة الكظر ومدرات البول التيازيدية ) . قد يبدأ داء السكري بعد سحب هذه العقاقير ولكنه قد يدوم في بعض الأشخاص ذي القابلية لذلك . أن موانع الحمل الفموية قد تسبب فقداناً بسيطاً في تحمل السكريات ولكنها لا تؤدي إلى داء السكري الحقيقي .

#### إفراز ومقاومة الأنسولين - Insulin Secretion and Resistance

إن العلاقة بين داء السكري وإنتاج الأنسولين علاقة معقدة ولا شك أن هنالك قصور في إنتاج الأنسولين في حالات داء السكري الأولي وقد ينعدم تماماً عاجلاً أو آجلاً . أما في حالات السكري الثانوي المصحوب بالسمنة فمعدلات أنسولين البلازما قد تكون طبيعية وفي بعض الحالات مرتفعة وتستجيب لشحنات السكريات ولكنها غير فعالة نسبياً . من المعتقد أن تكون مقاومة الأنسولين نتيجة لانخفاض في إعداد مستقبلات الأنسولين أو تشويشها كما أن الوظيفة بعد المستقبلات قد تكون متعطلة أيضاً . في نسبة عالية من مرضى داء السكري الثانوي وفي بعض الأحيان بعد عدة سنوات ينخفض إفراز الأنسولين ولكنه لا يتوقف تماماً .

#### الوبائيات Epidemiology

لقد أجريت دراسات واسعة في وبائيات داء السكري لإلقاء الضوء على سببياته وقد أحرزت هذه الدراسات بعض النجاحات . إن داء السكري معروف منذ القدم ولكن مدى انتشاره لا يتبدل . قد ورد أن نسبة المصابين بداء السكري تعادل حوالي ١٪ من جميع السكان وهذه النسبة تنطبق على المملكة المتحدة في الوقت الحاضر . هذه النسبة تشير إلى الحالات التي قد تم تشخيصها بينما هنالك نسب من الحالات التي لم تكتشف بعد تعادل هذه النسبة . إن انتشار داء السكري يزداد مع تقدم السن وهو أكثر حدوثاً في مناطق المدن الداخلية الفقيرة نسبياً . ففي المملكة المتحدة ترتفع النسبة عدة مرات بين الأسويين بالمقارنة مع الفوقازيين الأوربيين في نفس المجتمعات . ربما يكون هنالك عامل جيني . في كثير



من المجتمعات المعزولة وفي أجزاء مختلفة من العالم وجد أن نسبة الإصابة بداء السكري قد ترتفع إلى ٥٠٪.

### المرضىات Pathology

في كثير من حالات السكري الأولى تظهر تغيرات نسجية في الجزيرات، كانهخفاض وزنها والتليف والتنكس الزجاجي Hyalinization والارتشاح اللمفاوي Lymphocytic infiltration التي تشير إلى تدمير الجزيرات وفقدان إنتاج الأنسولين. لا يعرف الكثير عن البنكرياس في حالات السكري الثانوي.

من سمات المضاعفات الوعائية المجهرية microvascular المميزة سماكة الغشاء القاعدي، والافتراض السائد الآن أن هذه السمة هي نتاج لداء السكري وأنها ليست عملية مستقلة. ربما يكون لتراكم الصريبتول نتيجة لمفعول الألدوزيدكتاز أهميته في هذه التغيرات. فأم الدم المجهرية microaneurism من أهم ملامح الخلل في الشبكية وعضلة القلب. أما في الكلية فالملاحج النسيجية في اللب الكبيبة Glomerular tuft عبقدية nodular (Kimmelstiel Wilson) أو متشرة diffuse أو نضحية exudative وكلهاتؤدي في النهاية إلى التنكس الزجاجي الكببي Glomerular Hyalinization. ومن ملاحج اعتلال الأعصاب السكري زوال النخاعين القطعي Segmental demyelination الذي يصيب الأعصاب المحيطة كما تتلاشى الخلايا من عقد الجذر الظهري dorsal root ganglia والقرن الأمامي anterior horn والمحاور axons. إن اعتلال الأوعية المجهرية قد تكون له أهميته بالنسبة للأعصاب المحيطة. إن مرضيات اعتلال الأوعية الكبرى التي قد تصحب داء السكري لا تختلف عن تلك في غير المصابين بداء السكري.

قد يزامن داء السكري الثانوي اضطرابات البنكرياس الكبرى كالتهاب البنكرياس المزمن والصباغ الدموي والسرطان وأن الرباط بين السرطان وداء السكري الثانوي رباط وثيق ولكنه قد يتضمن شيئا أهم من تدمير أنسجة البنكرياس فقط.



## الاضطرابات التي تزامن داء السكري

بالإضافة للمضاعفات العديدة التي قد تصحب داء السكري (انظر بعده) نجد أن مرضى داء السكري معرضون للإصابة بعدة أمراض لا علاقة لها بداء السكري ، من أهمها - والذي لا نجد له تفسيراً حتى الآن - ضغط الدم الأساسي والذي يحدث في ٣٠ - ٥٠٪ من مرضى داء السكري .

النوع الثاني . أمراض الدرقية تحدث في ٣ - ٥٪ من مرضى السكري (بالمقارنة لـ ١٪ من غير المصابين به) كما أن هنالك ارتفاع في حالات داء أديسون وفقر الدم الويل . ويحتمل توريط العملية المناعية الذاتية في ذلك . أن لداء السكري ارتباط ببعض الاضطرابات الوراثية مثل رنح فريدريك Fredreich's ataxia وحثل توتر العضل dystrophia myotonica .

### مضاعفاته

من نواحي عديدة تعتبر مضاعفات داء السكري أهم سمة من سمات الداء حيث أنها مصدر القلق والإزعاج والأخطار وعلاج معظمها عسير ومضني .

يمكن تصنيف المضاعفات كالآتي :

كيميجيوه .

وعائية صغرى (مجهريه) .

وعائية كبرى .

عصبية .

متنوعة .

فالمضاعفات الكيميجيوه قد تحدث في أي وقت بعد الإصابة بالداء وقد تكون جزءاً من الصورة التي يظهر بها الداء . وهذه المضاعفات أقل حدوثاً في داء السكري النوع الثاني . أما المضاعفات الأخرى فتعتمد على مدة الإصابة بالمرض مع اختلاف كبير بين شخص وآخر . فالمقياس الزمني يمتد ما بين ١٠ - ٥٠ سنة حتى أنه في حالة داء السكري الأولي حديث التشخيص لا نجد مضاعفات وعائية . بينما المرضى الذين ظلوا يتعاطون الأنسولين لمدة أربعين عاماً هم أكثر



تعرضاً للتغيرات الوعائية . لا مفر من إصابة مرضى داء السكري النوع الثاني بالمضاعفات الوعائية وهي في الحقيقة من المضاعفات الشائعة خاصة في الأرجل .

### الكيميحيوي

إذا أفلت داء السكري من قبضة العلاج فارتفع غلوكوز الدم ارتفاعاً عالياً قد يحدث نوعان من المضاعفات الكيميائية .

الحماض الكيتوني (سبات سكري diabetic coma وطليلة السبات (Precoma) .

ربما يكون الحماض الكيتوني من المظاهر الأولية لداء السكري الأولي ولكنه يظهر عادة أثناء العلاج وقد تعجل بعض العوامل بحدوثه مثل وطأة الخمج كما أنه وينفس القدر قد يحدث دون أسباب أو مقدمات .

في المراحل الأولية كثيراً ما يشكو المريض من الغثيان وفقدان الشهية . في بعض الأحيان تنخفض جرعة الأنسولين أو توقف تماماً للفهم الخاطئ ، إنه الإجراء الملائم . عند توقف المريض عن تناول الطعام وفي غضون أيام قلانل تزداد حدة الظلم والبوال مع الهزال وفقدان الشهية والقيء وآلام البطن والحمول لدرجة الإغماء وفقدان الوعي .

عند فحص المريض نجده يعاني من التجفاف وجفاف البشرة واللسان وعينه غارتان وبضه سريع وضبطه منخفض وتنفسه سريع وعميق (عوز هواء كسمول Kussmaul air hunger) ورائحة الاستون الزكية تفوح من نفس المريض فيستبينها ذوو الأنوف الحساسة . ثم يؤكد التشخيص بالاختبارات الكيميائية . فالبول يحتوي على ما لا يقل عن ٢٪ غلوكوز مع بيله كيتونية Ketonuria ثقيلة . أما في البلازما فتتوقع وجود :

— الغلوكوز بمعدل يفوق الـ ٢٠ مليمول في اللتر (أكثر من ٣٦٠ مليجرام في مائة مليلتر) .

— البيكربونات أقل من ١٠ مليمول في اللتر .



— ضغط ثاني أكسيد الكربون  $PCO_2$  أقل من ٤ كيلو باسكال (أقل من ٣٠ مليمتريثيق).

— باهاء PH أقل من ٧,٢.

وقد ترتفع يوريا الدم blood urea أما بوتاسيوم البلازما قد يكون طبيعيا أو مرتفعا. وفي بعض الأحيان يرتفع غلوكوز البلازما ارتفاعا طفيفا بالرغم من الحلال الوخيم.

**سبات وطليعة سباط فرط الأسمولية الغير كيتوني Hyperosmolar non-Ketotic Coma and Precoma**

أقل انتشارا من الحماض الكيتوني ولكنها ليست نادرة. وتحدث عادة عند البدن الذي يتأهب داء السكري النوع الثاني، وإما أن تكون إصابته طفيفة أو لم تشخص بعد. فاللأمح الإكلينيكية مماثلة لتلك التي وصفت أعلاه مثل التجفاف والنعاس ولكن بدون حمض acidosis لذا يكون التنفس طبيعيا ولا توجد كيتونات في البول وإن وجدت تكون بكميات ضئيلة. ويرتفع غلوكوز الدم ارتفاعا شديدا (لذا نجد فرطا في الأسمولية) وقد يرتفع صوديوم البلازما أيضا. إن التمييز بين نمطي هذا الحلال الكيمحيوي ليس سهلا كما أن هنالك أنماط أخرى.

في حالات داء السكري قد يحدث حمض لبني lactic Ketosis ولكنه أصبح غير مألوف هذه الأيام.

**مضاعفات وعائية صغرى (مجهريّة) Microvascular**

هذه المضاعفات خاصة بداء السكري وقد تتأهب عدة أعضاء من الجسم ولكن الأعراض والعلامات تنشأ في الشبكيّات retinae والكبيّات Glomerulae وعُضَل القلب وربما بعد الأعصاب.

**اعتلال الشبكية Retinopathy**

كثير الحدوث عند مرضى السكري كبار السن خاصة الذين يعانون من داء



السكري لمدة تربو على الخمسة عشر عاما. اعتلال الشبكية طفيف عادة وبدون أعراض وقد يتطور ببطء. كل الحالات المستعصية تهدد النظر. ففي المملكة المتحدة يعتبر اعتلال الشبكية السكري من أهم أسباب فقد البصر تحت سن ٦٥ سنة.

### سببات اعتلال الشبكية السكري

هنالك خمس عناصر يمكن تمييزها وقد تحدث منفردة ولكن كثيرا ما تزداد حدوثها مجتمعة وحجم الضرر يتفاوت كثيرا ممتدا من عدة نقاط dots وتضخجات exudates (اعتلال شبكي خلفي background retinopathy) إلى تدمير شامل.

أ - نزف haemorrhage وقد يكون في شكل نقاط حمراء صغيرة لا يمكن تمييزها من أمهات الدم المجهرية microaneurisms (أنظر بعده) أو بقع نزف أكبر حجما.

ب - تكوين أوعية جديدة وتبدأ بشعيرات دقيقة تتحول إلى رقعة واسعة من الأوعية الجديدة.

ج - تلف الأوعية، تبدو الشرايين والشريينات arteries and arterioles معوجة أو قد تسد تجاوبها بينما تتمدد الأوردة وتصبح خرزية وتظهر على الشريينات أمهات الدم المجهرية الكيسانية التي تبدو وكأنها نقاط صغيرة حمراء.

د - تضخجات exudates وهي الترسبات الدهنية ذات اللون الأصفر الشاحب، حدودها فصيصية حادة Sharp lobulated outlines (تسمى التضخجات الصلبة) وقد تلتف حول الأوعية الدموية في شكل حلقات.

هـ - اعتلال الشبكية التكاثري Proliferative retinopathy، في الحالات الصارمة أو المتأخرة يبدأ النزف وتكوين الأوعية الجديدة في الانتشار إلى الأمام داخل السائل الزجاجي vitreous وتظهر أنسجة ليفية وفي بعض الأحيان تنفصل الشبكية retinal detachment.



هنالك سمات أخرى يمكن مشاهدتها، فالأضرار lesions المجاورة قد تسبب وذمة بقعية macular oedema وتقليص حدة البصر. انسداد الأوعية يؤدي إلى تكوين رقع بيضاء حافتها غير واضحة (تسمى التضخعات الرخوة) بسبب التكرس المحوري oxonal degeneration ولكن هذه التغيرات ليست خاصة بداء السكري لأنها قد توجد في حالات ارتفاع ضغط الدم أيضاً.

إن خطر الإصابة باعتلال الشبكية يزداد عند الحمل وبين المدخنين. وهو مرتبط بوجود اعتلال مجهرى في أجزاء الجسم الأخرى. كما أن احمرار القرنية Rubeosis of the iris - (أوعية جديدة في القرنية) قد يصاحب اعتلال الشبكية التكاثرى.

#### الاعتلال الكلوي Nephropathy

التغيرات الوعائية في اللحم الكبيبة Glomerular tuft مألوفة في داء السكري (انظر المراضات ص ٣٥). هذه التغيرات لا تصحبها أعراض في الحالات المبكرة وتكتشف بوجود بيلة البومينية albuminuria متوسطة. عادة هذا هو كل الذي يحدث ولا يؤدي إلى قلق أو عناء. ولكن في نسبة ضئيلة من المرضى قد يحدث عطل كلوي تصاعدي يؤدي إلى اليوريميا فالوذمة ولكن ينذر حدوث متلازمة كلائية حقيقية.

#### مضاعفات وعائية كبرى Macrovascular

إن عسيمة atheroma الشرايين الكبرى وما تسببه من انسداد في الأوعية الدموية (احتشاء عضلي قلبي myocardial infarction، خثار غني cerebral thrombosis) واقفار الأرجل (ischæmia of the legs) التي تحدث لمرضى السكري لا تختلف عن التي تحدث لغير مرضى السكر ولكن الضرر الذي يحدث عند مرضى السكري يكون أكثر انتشاراً ويتأب الأوعية الصغيرة كذلك وأن هذه الأضرار تظهر في سن مبكرة عند مرضى السكري. كما أن مرضى السكري أكثر قابلية لاعتلال العضل القلبي نتيجة لأمراض الأوعية المجهرية.



## المضاعفات العصبية

قد تتأثر الأعصاب المحيطية Peripheral nerves والجهاز العصبي التلقائي autonomic nervous system ولكن الجهاز العصبي المركزي central nervous system قد ينجو من الإصابة ماعدا السكتة.

### اعتلال الأعصاب المحيطي PERIPHERAL NEUROPATHY

اعتلال الأعصاب المحيطي النموذجي حسي sensory ومتناظر symmetrical ورغم انتشاره إلا أنه عادة لا تصحبه أعراض ويتم اكتشافه بفقدان المنعكسات الوترية Tendon reflexes وحاسة الاهتزاز Vibration sense وهي أكثر وضوحا في الأرجل من الأذرع. وفي الحالات المستعصية قد يكون التمثل المثلل Paraesthesia في الأقدام مزعجا والحداد anaesthesia خطرا حيث أن الأقدام قد تصاب دون الاحساس بالإصابة أو ملاحظتها وفي بعض الأحيان قد نسب آلاما مبرحة. في الحالات النادرة قد تحدث إصابات منفردة للأعصاب المحورية التي قد تكون حسية أو حركية أو الاثنين معاً. كما قد يصاب المريض بمفاصل تشاركوت Charcot's وبالضمور العضلي.

إصابة الأعصاب القحفية نادرة وتميل إلى الشفاء بسرعة مثلما يحدث في حالات شلل بيل Bell's Palsy.

### الاعتلال العصبي التلقائي

#### Autonomic Neuropathy

الاعتلال العصبي التلقائي كثير الحدوث ولكنه لا يكتشف إلا بالفحص لأنه في أغلب الحالات لا تصحبه أعراض، ربما نجد تغيرات حدقية Pupillary واضطرابات في المثانة وتغيرات في العرق وفقدان الانعكاسات المحركة الوعائية Vasomotor reflexes مع ارتفاع ضغط الدم الوضعي Postural hypertension. «الاسهال السكري» غير مألوف ولكنه من الشكاوي المضنية نتيجة



للاعتلال العصبي التلقائي في الأمعاء.

### مضاعفات متنوعة

#### أقدام السكري «Diabetic Feet»

تسبب مشاكل خاصة. قد يكون الضرر الرئيسي افاقاريا ischaemic مع موات Gangrene في بخش toe واحد أو أكثر نتيجة انسداد شرايين صغيرة نسبياً في الأقدام. وفي بعض الأحيان يحدث الانسداد في الشريان الفخذي فيؤدي إلى انتشار واسع للأفكار أو الموات كما قد يكون الخمج الثانوي مزعجاً. إن دور الاعتلال العصبي في ذلك غير واضح المعالم ولكن النقطات والقرحات blisters and ulcers قد تعقب الإصابة الطفيفة التي لا يلاحظها المريض.

#### الخمج

يقال أن مرضى السكري أكثر قابلية للإصابة بالخمج من غيرهم ولكن قليلاً ما يسبب مشكلة إلا إذا أصاب البشرة والسبيل البولي. إن الجمرة Carbuncle من المضاعفات التقليدية ولكنها ليست من مظاهر السكري المألوفة. وقد يكشف الانتان Sepsis عن السكري الكامن. وليست هنالك زيادة في احتمال الإصابة بالسل.

#### السد (أعتام عدسة العين) Cataract

كثير الحدوث لدى مرضى السكري وقد يأتي في سن مبكرة مقارنة بغير مرضى السكري ويظهر عادة في شكل خطوط محورية radial مستقيمة أو في شكل نقاط مبعثرة.

#### الوظائف التناسلية

يشكو كثير من الذكور في سن الكهولة من عانة بالمطة erectile impotence ويعتقد أن من أسبابها الاعتلال العصبي التلقائي ولكن لا يوجد دليل على ذلك. إن فقدان الوظيفة التناسلية لم تسجل بعد في الإناث كما هو الحال في الذكور ولكن



عدم المقدرة للوصول إلى الايغاف orgasm شيء متوقع ولكن الخصوبة في كلا الجنسين وكذلك انتظام الدورة الحيفية في النساء تظل طبيعية.

### البشرة

الاعتلال الجلدي الوحيد المميز عند مرضى السكري هو البلى الفيزيولوجي الشحماني السكري Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum وهو أكثر انتشاراً عند النساء في سن الكهولة المبكرة ويتمركز في البشرة. هنالك بعض الحطاطات papules التي تتطور فتكون لويحات حمراء وردية وصفراء ثم تتقرح ولكنها تلتئم فيها بعد. كما أن نسجيتها مميزة.

### شحوم البلازما

إن معدلات الكوليسترول وثلاثي الغليسريد في البلازما خاصة ما قبل البورتينات الشحمية ب Pre-B-lipoproteins تميل إلى الارتفاع في حالات داء السكري التي لم يتم علاجها. حالات السكري التي لم يتم التحكم فيها يواكبها ظهور البلازما اللبنة milky plasma نتيجة لقصور إزالة الكيلومكرونات chylomicrons وقد يظهر الصفروم الطفحي eruptive xanthoma ويبدو على الأوعية الشبكية الشحوب المميز (شحم الدم الشبكي Lipaemia retinalis).

### التاريخ الطبيعي لداء السكري

إن تشخيص داء السكري واضح وثابت في كثير من الحالات. الصبي الذي يعاني من داء السكري النوع الأول قد تتابه «فترات شهر العمل» التي يكون فيها عوز الأنسولين جزئياً ولكن هذه الفترة قليلاً ما تمتد لأكثر من عام واحد بعدها يصبح الاعتقاد على الأنسولين دائماً. أما في حالات داء السكري النوع الثاني فإن مجرى الحوادث مبهم وغير مؤكد. بعض المرضى خاصة الذين يقل وزنهم مع العلاج يبقى تحملهم للسكريات منخفضاً انخفاضاً ضئيلاً لسنوات عديدة وفي أغلب الأحيان يبقى كذلك لما لا نهاية. أما البعض الآخر وبالرغم من الالتزام برجيم غذائي ثابت يتدهور تحملهم للسكريات ويصبح العلاج



بالأنسولين لا مفر منه. وقد يتسبب في ذلك الكروب كالعلاجات الجراحية ثم يعود بعدها تحملهم للسكريات على ما كان عليه من قبل في بعض الحالات فقط. إن الشفاء من الاعتقاد على الأنسولين يحدث عادة بعد سبات وطليلة سبات فرط الأسولية.

إن التنبؤ بتوقعات الأعمار عند مرضى السكري صعب نتيجة للمتغيرات العديدة مثل نوع داء السكري وحدته وعمر المريض عند الإصابة بالمرض. ولكن على وجه العموم تقل جميع الأعمار لحوالي ٦٠ - ٧٠٪ من أعمار غير المصابين بداء السكري. كما أن نسبة الوفيات عند النساء أعلى من نسبتها عند الرجال. هذه الزيادة في نسبة الوفيات تعزى إلى الاحتشاء القلبي والمخي. أما الفشل الكلوي فهو أقل حدوثاً ولكنه من الأسباب الهامة.

### الوقاية من داء السكري

لم يجرز تقدم ملموس في مجال الوقاية من داء السكري. إن تنميط هـ ل - أ HL-A typing لم يساعد كثيراً لأن أغلب المرضى ذو التنميط الذي يوحى بقابليتهم للإصابة لا يصابون بالمرض. إن النصائح الجينية للذين يودون الزواج قد يوصى بها ولكنها في الوقت الحاضر قد لا تكون مفيدة لأن مخاطر الإصابة بداء السكري مازالت غير محددة. إن دور الغذاء في داء السكري النوع الثاني وجد الاهتمام اللازم. فقد لوحظ أن حدوثه يقل مع شح الغذاء ويرتفع مرة أخرى مع وفرة الغذاء. كما أثبتت الدراسات البيئية دور السمنة والمبالغة في تناول السكريات وعدم النشاط الجسدي كعوامل مسببة لداء السكري النوع الثاني. وهناك احتمال - لكنه لم يؤكد بعد - إن الابتعاد عن هذه العوامل يخفض معدل الإصابة به.

\*\*\*



## قراءة أخرى

- Arky R.A. (1983) Prevention and therapy of diabetes mellitus. *Nutrition Reviews* **41**, 165.
- Cogan D.G. *et al.* (1984) Aldose reductase and complications of diabetes. *Annals of Internal Medicine* **101**, 82.
- Johnson D.G. & Alberti K.G.M.M. (Eds) (1982) New aspects of diabetes. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* **11** (2) 277.
- Kaplan S.A. (1982) Diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* **96**, 635.
- Keen H. & Jarrett J. (Eds) (1982) *Complications of Diabetes*, 2nd edn. Edward Arnold, London.
- Kritzinger E.E. & Taylor K.G. (1984) *Diabetic eye Disease*. MTP Press, Lancaster.
- Raskin P. (Ed.) (1982) Diabetes mellitus. *The Medical Clinics of North America* **66** (6) 1191.
- Teuscher A. & Jarett R.J. (1984) Diabetes mellitus: Diagnostic criteria. *Diabetic Medicine* **1**, (4), 305.
- West K.M. (1978) *Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions*, Elsevier, New York.







## الفصل الرابع

### داء السكري - علاجه

#### مقدمة

حيث أنه لا يوجد شفاء لداء السكري فإن العلاج يهدف إلى التحكم في الداء. والغاية المثلى هي الحفاظ على معدل غلوكوز الدم في الحدود الطبيعية في كل الأوقات. ولكن في الممارسات الحقيقية يصعب بلوغ هذه الغاية. كما أن تحقيق تحكم معقول يتطلب عناية فائقة تفوق اصرار ومقدرات العديد من المرضى.

العلاج يحتوي على مجموعة من التنازلات للوصول لحل وسط. فعلى الطبيب أن يضع برنامجاً ملائماً يحقق تحكماً جيداً يمكن بلوغه تحت الظروف السائدة. فممر المريض هام للغاية. فوائد التحكم الصارم في الغذاء محدودة عند المرضى كبار السن أما التحكم الجيد في الغذاء مفيد للغاية في حالات المرضى صغار السن لمنع نوبات الحماض الكيتوني. ومن الضروري تشجيع المريض باتباع حياة طبيعية كلما أمكن ذلك بالرغم من القيود التي يفرضها العلاج.

إن معالجة داء السكري تشتمل على عدة مواضيع متداخلة سيجري بحثها في هذا الفصل.



## الغذاء

هناك ضرورة ماسة لإجراء بعض التعديل على غط الغذاء ولكن العادات الغذائية المتأصلة قد يصعب معها إحراز هذا التغيير إلا أن الاهتمام ببعض التفاصيل يزيد من فرص النجاح.

١ - في البداية يجب التعرف على عادات المريض الغذائية وأفضلياته وحساسياته والقيود الدينية، ثم بعد ذلك يوصي ببعض التغييرات التي قد تكون مرضية.

٢ - يجب أن تكون النصائح الغذائية ملائمة لظروف المريض وألا تفوق مقدراته المادية أو أنها لا تتناسب مع غط عمله وإمكاناته في الطهي.

٣ - على الطبيب أن يوضح للمريض طبيعة وغرض الغذاء وأن يمدد ببعض الارشادات المكتوبة عن كل أنواع الأغذية ماعدا البسيط منها. كما يجب أن تعامل الوصفات الغذائية كوصفات العقاقير مع التنقيح والمراجعة كلما دعت الضرورة إلى ذلك.

إن لخدمات أخصائي الأغذية المزهمل قيمة فائقة ولكن عادة ما يقع عبء هذه الخدمات على عاتق الطبيب وحده.

### الأسس العامة لوصفات غذاء مرضى السكري

في الآونة الأخيرة استحدثت سياسات وإرشادات جديدة حول غذاء مرضى السكري.

تعتبر الطاقة الإجمالية التي يتعاطاها المريض أهم بكثير من كمية السكريات في الأكل. يجب أن تسهم السكريات بـ ٥٥٪ من إجمالي الطاقة وتؤخذ في شكل مأكولات كالخبز والبطاطا والبقول وغيرها وأن تحتوي على أكبر كمية ممكنة من الألياف، أما السكريات النقية (مثل السكر) فيجب ألا تستعمل إلا في الحالات الطارئة. أما الدهون فيجب ألا تسهم بأكثر من ٣٥٪ من إجمالي الطاقة مع



الابتعاد عن الدهون المشبعة Saturated fats (مثل منتجات الألبان) مع التوجه إلى العديد من الدهون الغير مشبعة Polyunsaturated fats وهناك شك في جدوى تقليص تعاطي الكوليسترول ولكن البعض يوصي بذلك. بالرغم من غياب الدليل القاطع فإن تقليص تعاطي الأملاح أمر حكيم ويجب أن يحتوي الغذاء على كميات وافرة من البروتينات والفيتامينات والمعادن وقد يصبح الغذاء نباتياً.

أما الكحول إن لم يكن ممنوعاً طبياً فيمكن تعاطيه باعتدال على أن يؤخذ في الاعتبار ما يحتويه من طاقة. إن الجعة وبعض المأكولات المصنعة خصيصاً لمرضى السكري باهظة الثمن وليست ضرورية، كما يمكن استعمال المحليات المصنعة.

### أغذية محددة Specific diets

تتكون أغذية مرضى السكر من ثلاثة أنواع :

#### ١ - طاقة منخفضة

إن تخفيف وزن المريض بتقليص كمية الطاقة في الأكل هي أنجع علاج للمريض البدن الذي يعاني من داء السكري ذي البداية المتأخرة. وتتيح نفس الأسس المتبعة في علاج داء السمثة الغير مصحوب بداء السكري كما هو موضح في الفصل الخامس.

#### ٢ - طاقة محدودة

المرضى الذين يعانون من داء السكري ذي البداية المتأخرة بدون سمثة يحتاجون إلى تقليص معقول لكمية الطاقة التي يتناولونها مع الامتناع عن السكر النقي بنفس الأسس التي ذكرت سالفاً.

#### ٣ - سكريات محدودة

هذا النوع من الغذاء ملازم ضروري للعلاج بالأنسولين. بمجمل السكريات التي يتعاطاها المريض قد تتراوح بين ١٢٠ إلى ٢٥٠ جراماً يومياً. وتعتمد الكمية على بنية جسم المريض ونشاطه وحجته إلى زيادة أو تخفيض وزنه، وفي هذه الحالة يستعمل نظام تبادل العشرة جرامات ويتم تعريف المريض



على عدة حصص من السكريات ذات العشرة جرامات - مثال ذلك :

نصف شريحة سميكة من الخبر.

بطاطا واحدة صغيرة مقلية .

تفاحة واحدة متوسطة الحجم .

نصف باينت Pint من الجعة .

وصفة الغذاء توضح العدد الإجمالي من جرامات السكريات لليوم الواحد موزعة على الوجبات المختلفة مع الأخذ في الاعتبار خيارات المريض وتغطي عمله .  
والوصفة النموذجية تتكون من :

|                   |          |
|-------------------|----------|
| وجبة الافطار      | ٣٠ جرام  |
| وجبة منتصف الصباح | ١٠ جرام  |
| وجبة الغذاء       | ٥٠ جرام  |
| الشاي             | ٣٠ جرام  |
| وجبة العشاء       | ٥٠ جرام  |
| في المساء         | ١٠ جرام  |
| المجموع الكلي     | ١٨٠ جرام |

إن كميات السكريات في كل وجبة مكونة من قائمة الوحدات الغذائية المتبادلة بأي أسلوب يفضله المريض ويمكن تنويعها من يوم لآخر . أما الأغذية التي لا تحتوي على سكريات فيمكن تعاطيها حسب رغبة المريض حتى يكون الغذاء متوازنا ومغذ لينظم وزن الجسم . إن تعديل الكمية الاجمالية من السكريات التي يتعاطاها المريض قد يكون ضروريا لمواجهة بعض الحالات الخاصة كالنمو والحمل أو تغيير نوع العمل . وما أن نوع وجرعة الأنسولين لا تتغير يوميا فمن الضروري الالتزام بوصفة السكريات لتفادي الإخلال بالتوازن بين السكريات والأنسولين ولا حوجة لتغيير جرعة الأنسولين إلا إذا كان تعاطي السكريات غير منتظم . كما أن بعض المرضى يرفضون الالتزام بغذاء معين مما يجعل عملية التحكم في داء السكري مستحيلة .



## العقاقير الفموية التي تخفض سكر الدم

Oral hypoglycaemic drugs

### سلفونيل اليوريات Sulphonylureas

هذه هي الفئة الوحيدة من العقاقير ذات الاستعمال العام. وتعمل على زيادة إفراز الأنسولين وتستعمل استعمالاً واسعاً في المملكة المتحدة لمعالجة داء السكري النوع الثاني ولكنها غير مجدية في حالات النوع الأول من داء السكري (Type 1).

التولبتاميد: مفعوله قصير المدى نسبياً وجرعته تبدأ من ٢٥٠ مليجرام مرتان أو ثلاث مرات يومياً وترتفع إلى ٤٠٠ مليجرام يومياً كحد أقصى. أما مفعول الكلوربروباميد فطويل المدى لذا يعطي مرة واحدة يومياً فالجرعة الأولى ١٠٠ مليجرام صباح كل يوم وتصل إلى حد أقصاه ٥٠٠ مليجرام. الفليبيكلاميد: مفعوله طويل المدى تبدأ الجرعة منه بـ ٢,٥ مليجرام كل صباح وترتفع إلى ٢٠ مليجرام كحد أقصى.

أفضل موعد لتناول سلفونيل اليوريات هو قبل الأكل مباشرة ولا يواكب استعمالها تفاعلات مناوئة ماعدا بعض اضطرابات الجهاز المعدي المعوي والصداع بعض الأحيان. كان الاعتقاد السائد أن استعمال سلفونيل اليوريات استعمالاً طويلاً قد يسبب نقص سكر الدم خاصة في الكهول من المرضى. ولكن التولبتاميد مأمون من هذه الناحية لذا يفضل استعماله في حالات المرضى المتقدمين في السن. يحظر استعمال سلفونيل اليوريات في حالات الحمل والحمل. لقد أدخلت حديثاً عدة أنواع فعالة من سلفونيل اليوريات ولكن ليست لها أفضليات ملموسة.

يفضل استعمال التولبتاميد في حالات القصور الكلوي والكلوربروباميد في حالات القصور الكبدي. نتيجة للتناثر قد ينخفض سكر الدم مع تزامن



استعمال السلفوناميدات والساليسيلات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين  
monoamine oxidase inhibitors والعقاقير التي تحصر المقبلات الأدرينالية - ب  
والكحول. لبعض المرضى قابلية موروثة للتبغ الذي يسببه الكحول إذا تعاطوا  
سلفونيل اليوريات خاصة الكلوروبروباميد.

الغالبية العظمى من مرضى داء السكري النوع الثاني يستجيبون لسلفونيل  
اليوريات ولكن بمرور السنين تزول استجابة فئة من المرضى للعقار ولن يستفيد  
المريض كثيراً إذا تحول إلى نوع آخر من سلفونيل اليوريات. إن معظم حالات  
«الفشل الثانوي» هذه مستحاجة في النهاية إلى تناول الأنسولين.

#### البقوانيدات Biguanides

المتفورمين هو البقوانيد الوحيد الذي مازال مستعملاً وهو قد يخفف  
امتصاص السكريات أو يزيد عدد مستقبلات الأنسولين. وهو يحد من الشهية  
ويساعد بذلك في علاج المرضى السمان المصابين بداء السكري النوع الثاني.  
يحظر استعمال المتفورمين عندما يكون المريض عليلًا خاصة المريض الذي يعاني  
من القصور الكبدي أو الكلوي. جرعته ٥٠٠ مليجرام مرتين أو ثلاث مرات  
يوميًا أو ٨٥٠ مليجرام مرتين يوميًا.

#### الأنسولين

الأنسولين هو الدعامة الأساسية لعلاج داء السكري الكيتوني العسير. يتم  
هضم الأنسولين في السيل المعدي المعوي، لذا يجب حقن كل أنواع الأنسولين.  
تقريباً جميع أنواع الأنسولين المستعملة في المملكة المتحدة نقية بدرجة عالية  
ونفاعلها محايد (Neutral PH) ولا مبرر لاستعمال الأشكال القديمة. كل أنواع  
الأنسولين المتوفرة في المملكة المتحدة تصنع بتركيز واحد وهو ١٠٠ وحدة لكل  
مليتر وهو التركيز السائد في معظم البلدان ولكن في بعض البلدان الأخرى  
تستعمل معايير مختلفة. تستعمل دواير، الاسيتات والفوسفات في محاليل  
ومعلقات الأنسولين مع إضافة قليل من الفينول أو أي مادة مشابهة كمواد واقية  
للأنسولين فيتم تعقيمها تلقائياً. كل زجاجات الأنسولين تحمل تاريخ انقضاء



أجله الذي يجب مراعاته . في المملكة المتحدة لا يحتاج الأنسولين إلى التبريد غير أن الحرارة والتجميد تفسدانه ، فالحل الوسط أن يوضع الأنسولين في التلاجات المنزلية بدرجة حرارة ٤ درجات مئوية .

تستخرج كل أنواع الأنسولين التجارية من بنكرياس البقر أو الخنزير كما أن الأنسولين الأدمي متوفر الآن إما بالإنشاء الحيوي أو بتعديل أنسولين الخنزير أنزيمياً . لم تتضح الرؤيا حتى الآن حول أفضلية فصيلة من الأنسولين على الأخرى وفي الغالبية العظمى من المرضى لا فرق يذكر بين هذا أو ذاك فإن كان المريض أرحباً لنوع من الأنسولين يمكن التحول لنوع آخر وقد لا يكون هذا الإجراء ضرورياً .

#### أنواع الأنسولين

توجد حالياً مستحضرات مختلفة وعديدة من الأنسولين وبما أنها ليست بالضرورة متعادلة في القوة والفعالية يجب توخي الحذر الشديد عند وصفها للمريض ومن الأفضل استعمال الأنواع القليلة المألوفة .

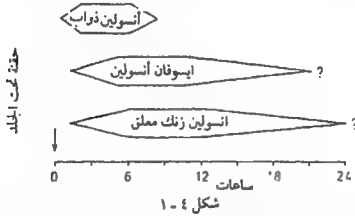
كل مستحضرات الأنسولين المختلفة صممت لإطالة فاعلية الحقنة الواحدة . يمكن جعل فواصل الأنسولين الثلاث (انظر قبله) في ثلاثة أشكال رئيسية أو خليط منها .

فالمستحضرات الأساسية هي :

- ١ - الأنسولين الذواب المحايد - هو أنسولين بسيط محلول صاف كالماء (كل أنواع الأنسولين الأخرى ذات المفعول طويل الأمد معلقة قاتمة) .
- ٢ - أيسوفان أنسولين Isophane insulin - المعروف بـ NPH (بروتامين هاغورون المحايد) وهو معلق مركب من الأنسولين والبروتامين . يمكن مزجه مع الأنسولين الذواب بأي نسب دون حدوث تفاعل بينها . كما أن الأمزجة ذات النسب المختلفة متوفرة أيضاً .
- ٣ - أنسولين زنك المعلق (IZS) متوفر في شكلين ، النوع عديم الشكل amorphous الذي يمتصه الجسم سريعاً والنوع البلوري الذي يمتصه الجسم



يبطء . IZS يستخدم عادة كمزيج من ٣٠٪ أنسولين زنك معلق عديم الشكل و ٧٠٪ أنسولين زنك معلق مبلور. الاسم الجنييس لهذا المزيج هو أنسولين زنك معلق (مخلوط) ولكن عادة يطلق عليه اسم «لينت» أنسولين. المدة التقريبية لفاعلية أنواع الأنسولين المختلفة موضحة في الشكل ٤ - ١. هنالك اختلاف في وجهات النظر حول دوام فاعلية الأنسولين متوسط المدى (NPH) والأنسولين طويل المدى (IZS) كما أن فصائل الأنسولين المختلفة لها خصائصها فأنسولين البقر يدوم مفعوله أطول من أنسولين الخنزير - والأنسولين الأدمي يدوم مفعوله أقل من أنسولين الخنزير. من العوامل الأخرى التي تزيد الأمر تعقيداً هي أن مدة فاعلية الأنسولين مرتبطة بموضع حقنه وتختلف من مريض لآخر.



يوضح الوقت انقريبي لبداية مفعول والتأثير الكامل وأمد مفعول كل من الأنسولين الذواب والإسوفان أنسولين وأنسولين زنك المعلق بعد حقنه تحت الجلد.

يمكن حقن الأنسولين الذواب بكل الطرق لكن الأنسولين القاتم يجب حقنه تحت الجلد.

يجب أن يدرب المريض كيف يحقن نفسه كلما كان ذلك ممكناً. توجد محقنات قياسية (BS 1619/2) بعضها معدني والبعض الآخر زجاجي سعة ١,٥ أو ٢ مليلتر من محلول الأنسولين. هنالك إبر يتم التخلص منها بعد الاستعمال مباشرة وإبر معدنية ويجب التخلص من الإبر المعدنية عندما تزول حداثتها، كما



يجب تغيير المحقنات بانتظام كلما ظهرت عليها علامات الترسب . يجب حفظ المحقنات والإبر في كحول ممتلئ، كما أن الحاويات الثقالة متوفرة : يجب تحفيز المحقنات والإبر بتمرير الهواء فيها ولا داعي لغليها . المحقنات البلاستيكية ذات الإبر المبيتة أصبحت رائجـة وبالرغم من أنها مكتوب عليها (للاستعمال مرة واحدة) إلا أنه يمكن استعمالها بأمان لمدة أسبوع على الأقل إذا حفظت داخل الثلاجة .

ليس ضروريا نظافة غطاء زجاجة الأنسولين ولا بشرة المريض . تحقن داخل زجاجة الأنسولين كمية من الهواء تعادل كمية الجرعة ثم يسحب الأنسولين . تحلى الفقاعات من الحقنة بضرب اسطوانة الحقنة ضربات خفيفة . يقبض على طية صغيرة من الجلد (أو يشد الجلد ليصبح مسطحا) ثم تولج الإبرة بزواية عمودية في الدهن تحت الجلد ويسحب المكبس قليلاً للتأكد من أن الإبرة ليست داخل وريد ثم يحقن الأنسولين . لا حوجة لتضميد موضع الحقن . يمكن استعمال أي موضع في الجسد ويفضل أن يكون ذلك بالتناوب . أنسب المواضع هي الوجه الخارجي لأعلى الذراع والجزء الأمامي أو الخارجي للفخذ وحائط البطن .

يجب تعليم المريض كيف يحقن نفسه كلما كان ذلك ممكناً فالتدريب الجاد عل أسلوب الحقن ركن هام من أركان المعالجة . هنالك عدة وسائل مساعدة متاحة منها مسدس الحقن والحقن ذات العبوة المحددة أو ذات الصوت للمكفوفين .

### الأساليب الأخرى لحقن الأنسولين

بينما الأسلوب المتبع عامة هو حقن الأنسولين تحت الجلد إلا أنه توجد خيارات أخرى . فترسب الأنسولين الوريدي المستمر بواسطة قني وريدي مفيد في المعالجة قصيرة المدى لحالات الخلل الوخيم أو الأزمات مثل العمليات الجراحية الكبرى . كما أن أنواعا مختلفة من الحقن المدفوعة بمضخات متوفرة الآن والتي يمكنها أن تبدل سرعة ترسب الأنسولين من ١ إلى ١٠ وحدات في الساعة .



إضافة الأنسولين لسوائل التسيب ممكنة ولكن لا يعمل عليها كثيراً . يمكن إضافة الأنسولين لسائل الديال الصفاقي peritoneal dialysis .

هنالك مضخات بالبطارية وقابلة للنقل تعطى تسريباً مستمراً للأنسولين تحت الجلد بواسطة أنبوب بلاستيكي دقيق أو بواسطة الإبرة ويمكن تحديد سرعة مناسبة مثل ٢٤ وحدة في اليوم وإعطاء جرعة معززة مقدارها بضع وحدات بعد الأكل . مثل هذه المضخات تتوافق مع اتباع حياة نشطة وقد تكون مفيدة في تثبيت السكري المتأرجح إلا أن دورها في المعالجة العامة مازال في طور البحث .

### بدء العلاج بالأنسولين

ليست هنالك جرعة ثابتة من الأنسولين تعطى لكل مريض بل يجب التوصل إلى الجرعة المناسبة لكل مريض باتباع أسلوب التجربة والخطأ . كل الأساليب تعتمد على الظروف السائدة .

١ - في حالات داء السكري النوع الثاني : من المحتمل أن يكون العلاج بالغذاء والأقراص قد فشل . في مثل هذه الحالات يمكن البدء بأنسولين زنك معلق ( IZS ) (غلولط) مرة واحدة يومياً على أمل إحراز نتيجة معقولة . إدخال المريض إلى المستشفى ليس ضرورياً ولكن لتفاديه يصبح التدريب المتقن الحذر هاما للغاية مع المراقبة التامة في المنزل . يجب إعطاء المريض غذاء يحتوي على ١٠٠ إلى ٢٠٠ جرام من السكريات على أن يعطى الجزء الأكبر في وجبة العشاء .

يحقن الأنسولين حوالي نصف ساعة قبل موعد الإفطار ولكن هذا التوقيت ليس ملزماً . يبدأ العلاج بجرعة مناسبة قدرها ١٢ وحدة من أنسولين زنك معلق ( IZS ) وإذا دعت الضرورة يمكن زيادة الجرعة كل يومين أو ثلاثة على الأقل لتفادي الآثار التراكمية . والمهدف الرئيسي هو أن يصبح البول خالياً من الكيتونات ، ويقدر الإمكان خالياً من السكر في كل الأوقات . عندما يتحقق ذلك من الضروري مراجعة قياس معدلات سكر البلازما بعد ساعتين من تناول وجبة



الطعام للتأكد من أن فحص البول مؤشر موثوق به .

إذا كان التحكم ضعيفاً في فترات محددة أثناء اليوم قد يتحسن الحال بتخفيض كمية السكريات في تلك الفترات أو بإعطاء جرعة إضافية من الأنسولين عديم الشكل amorphous السريع المفعول (سميلنت Semilente) أو أنسولين زنك المبلور IZS ذي المفعول طويل المدى (الترالنت Ultra) . ولكن من الأفضل تفادي هذه التعقيدات الأخيرة . كما يمكن أيضاً إضافة الأنسولين الذواب المحايد . إذا زادت الحاجة الإجمالية عن حوالي ٤٠ وحدة يومياً فإن استعمال IZS قد لا يكون مناسباً ومن الأفضل إعطاء حقنتين من الأنسولين الذواب مع أسوفان أنسولين .

٢ - أما المرضى صغار السن الذين يعانون من خلال شديد فإنه إذا ما تعرضوا لمرض عارض intercurrent خطير أو إذا أصيبوا بنوبة حمض كيتوني مثلاً، سيحتاجون إلى أسلوب مختلف في العلاج . فالتحكم على المرض يمكن تحقيقه باستعمال أنسولين ذواب يليه اختيار أسلوب دائم فيما بعد . ويجب وصف الغذاء المناسب في أسرع وقت ممكن .

في البداية يحتقن الأنسولين الذواب قبل كل وجبة رئيسية أو كل ٨ ساعات إذا اتبع ريجيم الغذاء الوريدي . الجرعة الأولى المناسبة قد تتراوح بين ٨ إلى ١٢ وحدة وترتفع بسرعة إذا دعت الضرورة إلى ذلك . كما قد تدعو الحاجة إلى إعطاء كميات أكبر وتعديل الجرعات في فترات قصيرة . ويمكن اتباع القياس الإنزلاقي لجرعات الأنسولين بمعنى أن جرعة الأنسولين تحدد مسبقاً حسب معدلات جلوكوز البلازما . وللعناية التامة أثناء هذه المراحل الصعبة من العلاج لا بد من المراقبة الدقيقة والتعديل المستمر والسريع لجرعات الأنسولين .

عندما تتحقق السيطرة المطلوبة على المرض يجب أن يتخذ القرار المناسب للأسلوب الذي سيتبع في العلاج طويل الأمد وفي الحالات الحقيقية يجب أن يتخذ هذا القرار في الحال ويجب أن تعدل وصفة الغذاء على ضوء الروتين العادي للمريض . في كل حالات السكري من النوع الأول Type I تقريباً ، يجب حقن



المريض مرتين يومياً واختلقت الآراء حول النماذج أو التركيب الأمثل ، لكن المؤلف يفضل الأيسوفان مع الأنسولين الذواب . الغالبية العظمى من المرضى يتحسنون تحسناً ملموساً بالمستحضرات المخلوطة مسبقاً فالكمية الإجمالية التي يحتاج إليها المريض من الأنسولين تعادل ٤٨ وحدة موزعة كما يلي :

الساعة ٧ صباحاً ٢٨ وحدة (أنسولين ممزوج Mixtard)

الساعة ٦ مساءً ٢٠ وحدة (أنسولين ممزوج Mixtard)

ويفترض أن تكون وجبة الإفطار متوسطة ووجبة الغداء ضخمة ووجبة العشاء متوسطة مع تناول وجبة خفيفة آخر المساء .

الأنسولين الممزوج مكستارد Mixtard مكون من ٣٠٪ أنسولين ذواب و ٧٠٪ أيسوفان أنسولين . في حالات ارتفاع قمة الغلوكوز بعد الأكل ارتفاعاً ملموساً أو إذا تسبب انخفاض غلوكوز الدم في بعض المشاكل ربما من الأفضل أن تكون نسبة المزج ٥٠ : ٥٠ (مثل انيتارد Initar). من الممكن تحضير أي نسب من الأيسوفان والأنسولين الذواب بأخذ الكميات الملائمة من زجاجتين ومزجها في الحقنة . هذا الأسلوب يحقق تحكماً دقيقاً في الجرعة ولكنه عمل للمريض وقد لا يكون مفيداً .

يمكن تعديل برنامج الجرعات على ضوء غط معدلات غلوكوز البلازما أثناء اليوم . لا جدوى من التحكم الدقيق على السكري بالمستشفى لأن غط الحياة من حيث الغذاء والرياضة يتغير ويتبدل بعد مغادرة المستشفى مما يستدعي تعديل جرعات الأنسولين مرة أخرى .

من أساليب العلاج البديلة استعمال أنسولين زنك المعلق ممزوجاً مع أصناف الأنسولين قصيرة المفعول أو استعمال الأنسولين الذواب منفرداً مرتين أو ثلاث مرات يومياً . إن استعمال الأيسوفان منفرداً قد لا يوفي بالغرض ولكنه قد يكون مفيداً إذا أعطي مرتين يومياً . هنالك أساليب كثيرة لاستعمال الأنسولين لا تحصى عدداً والمعيار الوحيد لتقييم كل أسلوب هو نجاحه في علاج مريض معين وفي هذه الحالة إذا كان التحكم مرضياً فلا داعي للتغيير .



## تعديل جرعة الأنسولين

بامتناء المرضى المعاقين عقلياً أو جسدياً يجب تشجيع مرضى السكري .  
المتعدين على الأنسولين أن يعدلوا جرعة الأنسولين بأنفسهم عندما تدعو الحاجة  
إلى ذلك ولكن يجب ألا تعدل الجرعات في فترات تقل عن يومين ولا بأكثر من ٤  
وحدات في كل فترة . العديد من المرضى يراقبون أنفسهم ويعدلون جرعات  
الأنسولين على ضوء اختبارات البول ولكن الوسيلة الأفضل هي قياس غلوكوز  
الدم . يمكن إجراء مثل هذا القياس بواسطة واختبارات العود المتوفرة تجارياً .  
ويمكن تحسين دقة هذه الاختبارات باستعمال مقياس الغلوكوز الذي يتطلب قراءة  
اللون الذي يحدثه التفاعل وقد لا يكون هذا الإجراء ضرورياً . أفضل طريقة  
هي قياس الغلوكوز عدة مرات في اليوم الواحد - من وقت لآخر - للحصول على  
صورة متكاملة لغلوكوز الدم .

تعتمد التعديلات الضرورية على الظروف السائدة . مثال ذلك أن ينخفض  
حجم وجبة الغذاء منتصف اليوم إذا ارتفع غلوكوز الدم في ذلك الحين أو ربما  
زيادة جرعة الأنسولين الصباحية . هناك عدة تغييرات يجب أخذها في الاعتبار ولا  
يجوز التعميم في مثل هذه الحالات بل يجب معاملة كل مريض على حدة .  
الإرهاق البدني يقلل من الحاجة للأنسولين فإذا عاد المريض إلى مزاولة الأنشطة  
البدنية الشاقة يجب تخفيض جرعة الأنسولين بنسبة قد تصل إلى ٢٠٪ . نظراً  
للمشاكل بوجه خاص عندما يتعرض المريض إلى الأمراض العارضة التي مهما  
كانت خفيفة تزيد من الحاجة إلى الأنسولين . وقد يسبب الغثيان والقيء بعض  
المشاكل ومن الضروري ألا توقف جرعة الأنسولين بذريعة عدم تناول وجبة  
الطعام بل قد يكون من الأنسب زيادة الجرعة . إن عدم الالتزام بهذه القاعدة قد  
يؤدي إلى الحماض . كما يجب ألا يشجع المريض على تغيير أوقات عمله إلا إذا  
عدل العلاج بحذر .

## الهيموغلوبين المعسلن Glycosylated haemoglobin

هناك جزء من الهيموغلوبين متحد مع السكر (معسلن) . تتكون هذه



المركبات في كريات الدم الحمراء بسبب غير أنزيمية وبعد تركيبها تبقى ثابتة ومستقرة. عندما يرتفع غلوكوز البلازما ارتفاعاً مستمراً ترتفع نسبة الهيموغلوبين المعسلن ويستمر هذا الارتفاع لمدة تتراوح بين ٤ - ٨ أسابيع بعد هبوط مستوى الغلوكوز. لذا فإن قياس الهيموغلوبين المعسلن يعطي مؤشراً لمتوسط معدل غلوكوز البلازما في الأسبوع السابق وهو مؤشر لمستوى التحكم في داء السكري. في الوقت الحاضر يقاس الهيموغلوبين A<sub>1c</sub> الذي يتراوح معدله الطبيعي بين ٣ - ٧٪ ويرتفع إلى ١٥ - ٢٠٪ عندما يكون التحكم في داء السكري ضعيفاً.

### التفاعلات المتأخرة للأنسولين

#### Adverse Reactions To Insulin

##### موضعية

لا توجد مشاكل تذكر إذا تم احتقان الأنسولين تحت الجلد بالأسلوب السليم. لذا يصبح من الضروري مراقبة المريض وهو يحقن نفسه. أما الاحتقان داخل الجلد فيسبب آلاماً مبرحة وقد يضر بالبشرة. بعد حوالي أسبوعين من بدء احتقان الأنسولين تظهر تفاعلات موضعية تمتد إلى ١ - ٢ سم حول موضع الحقن وتستمر لعدة أيام وتقل وطأتها بعد عدة أسابيع إذا استمر العلاج على نفس المنوال والبدل لذلك هو استعمال نوع آخر من الأنسولين. الاحتقان المتكرر في موضع واحد قد يؤدي إلى ورم ليفي دهني fibro-fatty mass يشوه ملامح البشرة واحتقان الأنسولين فيه قد يؤدي إلى امتصاص غير متوازن وتلفادي ذلك يجب حقن الأنسولين في موضع آخر من المواضع المتعددة.

##### عامة

إن احتقان الأنسولين قد يسبب تفاعلات حساسية عامة شبيهة بالتي تحدث بعد احتقان أي بروتين آخر ولكن هذه الحالات نادرة جداً ويتم التحكم فيها بالادرينالين والكلورتيكوستيرويدات وقد يكون من الضروري إزالة التحسس.



### التغيرات التي تطرأ على العين

بعد البدء في العلاج بالأنسولين قد تحدث تغيرات بصرية مزعجة بالرغم من أنها ليست تفاعلات مناعية. إن التغيرات الكبيرة في معدلات غلوكوز البلازما تسبب تغيرات في القوة الانكسارية للعدسة التي قد تسبب بعض القلق مما يؤدي إلى ضرورة تغيير النظارة. عند بدء المعالجة بالأنسولين يجب تأجيل اختبارات العين حتى يستقر معدل غلوكوز البلازما.

### نقص سكر الدم:

بالرغم من فوائد الأنسولين الفائقة إلا أن استعماله لا يخلو من المخاطر إذ أنه قد يعرض المريض إلى نقص في سكر الدم المتوقع حدوثه أثناء ذروة فاعلية الأنسولين. وتختلف هذه الأخطار باختلاف أنواع الأنسولين. فالأنسولين ذو المفعول طويل الأمد والذي يؤدي إلى نقص في سكر الدم أثناء النوم له مخاطره. من الأسباب الرئيسية لنقص سكر الدم عدم تناول وجبة الطعام أو تخفيفها، كما أن تعاطي جرعة زائدة من الأنسولين عنوة أو عن طريق الخطأ قد يؤدي إلى نفس النتيجة كما هو الحال عند ممارسة التدريب العضلي العنيف لمدة طويلة. قد يكون نقص سكر الدم مزعجا مباشرة بعد بدء العلاج بالأنسولين لأن الحاجة إلى الأنسولين تقل تلقائيا بعد التحكم في داء السكري أو عند زيادة المجهود العضلي العنيف بعد مباشرة العمل. وقد ينخفض سكر الدم في بعض الأحيان دون أي سبب ملموس.

أعراض نقص سكر الدم متقلبة ومتغيرة والتي تحدث نتيجة لتناول الأنسولين ذي المفعول طويل الأمد قد تكون شاذة. الانخفاض الحاد في غلوكوز الدم كثيرا ما يسبب العرق وخفقان القلب والشعور بالجوع بينما تؤدي التغيرات البطيئة إلى تصرفات غريبة وغير منطقية تتطور إلى عدم اتزان ورعاش وازدواج الرؤية Diplopia ومذل Paraesthesia ونعاس فغيبوبة وقد يحدث كل ذلك في بضع دقائق.



يمكن التنبؤ بالتشخيص السليم إذا عرف عن المريض تناوله للأنسولين أو إذا وجدت علامات احتقان تحت الجلد أو إذا وجد عند المريض ما يثبت أنه يعاني من داء السكري. كما يلاحظ أن البشرة تصبح شاحبة ولكن النبض والتنفس طبيعيان ولا توجد علامات تجفاف. وقد يتعرض المريض لنوبة صرع تليها علامات قد تكون مصحوبة بتغيرات ما بعد النشبة Post-ictic changes. يجب ألا يعول كثيراً على نتائج تحاليل البول حيث أن المثانة قد تكون ممتلئة بالبول الذي أفرز في وقت سابق ويحتوي على الغلوكوز. انخفاض غلوكوز البلازما إلى أقل من ٢,٥ مليمول في الليتر هو المعيار الأسامي للتشخيص وفي حالة الشك يعطى المريض مقداراً من الغلوكوز.

#### العلاج:

من الضروري علاج المريض الذي يعاني من نقص سكر الدم بعشرين جراماً من السكريات. فالغلوكوز أو السكر يجب تناولهما بالفم في الحال إذا أمكن ذلك وتكرر كل بضع دقائق إذا دعت الضرورة لذلك. ولو تعذر البلع فيمكن إعطاؤه في الوريد ٢٠ مليلتر من محلول الغلوكوز بتركيز ٥٠٪. إن إعطاء الغلوكوز عن طريق أنبوب أنفي معدي nasogastric tube هو البديل البطني، وفي كلا الحالتين يجب تناول وجبة من السكريات حالما يستعيد المريض وعيه ويجب أن يراعى أنه ليست هنالك جرعة ثابتة من السكر لعلاج نقص سكر الدم بل على المريض أن يتناول الكمية الكافية لإزالة الأعراض. في بعض الحالات النادرة قد لا يستعيد المريض وعيه سريعاً. عند ذلك يجب إعادة النظر للتأكد من سلامة التشخيص. فإذا لم يتبين سبب آخر للغيوبة يجب العناية بالمحافظة على مستوى غلوكوز البلازما على أمل أن يستعيد المريض وعيه في وقت لاحق والذي قد يستغرق عدة أيام. في كل الحالات يجب قياس معدل غلوكوز الدم قبل مباشرة العلاج.

البديل الآخر للغلوكوز الوريدي هو حقن المريض بمليجرام واحد من الغلوكاغون تحت الجلد. هذا العقار متوفر في حزمة حقن مريحة ويعطى بنفس



أسلوب حقن الأنسولين. ويمكن أن يتولى هذه المسؤولية أقارب المريض عما يؤهلهم لعلاج المريض الذي يفقد وعيه نتيجة لنقص سكر الدم فلا يستطيع البلع.

ملحوظة :

يجب على كل مريض بدأ علاجه بالأنسولين أن يعلم ما هو نقص سكر الدم. وعليه أن يحمل معه دوماً ٣٠ جراماً من السكر (غلوكوز أو حلوى مثلاً) يستعملها لإجهاض حدوث نوبة نقص سكر الدم. كما يجب أن يحمل كل مريض بطاقة تبرز هويته كمريض مصاب بداء السكري وتوضح أسلوب علاجه.

### اختيار نوع العلاج

#### Selection of Treatment

إن احتياجات مريض داء السكري تختلف من مريض لآخر ولكن الارشادات العشر التالية تشمل كل الاحتمالات :-

- ١ - إذا كان المرض خفيفاً ولا يشكو المريض من أعراض خاصة إذا كان في سن الشيخوخة فكل ما يحتاج إليه هو النصح باتباع نظام غذائي خاص. ولكن المرضى صغار السن يحتاجون لمراقبة دقيقة نتيجة لاحتمال تدهور حالاتهم.
- ٢ - المريض الذي يعاني حقيقة من داء السكري ولكنه لا يشكو من أعراض خاصة إذا كان صغير السن هنالك مبرر للعلاج للحد من المضاعفات.
- ٣ - إذا كان المريض بديناً يجب محاولة تخفيف وزنه.
- ٤ - المريض الذي لا يعاني من الحماض الكيتوني ولم ينقص وزنه يجب محاولة علاجه عن طريق تنظيم غذائه أولاً.
- ٥ - إذا انخفض وزن المريض انخفاضاً ملموساً أو إذا فشل العلاج عن طريق الغذاء يعطى المريض سلفونيل اليوريات.
- ٦ - إذا كان المريض سميناً ولم ينقص وزنه وظل غلوكوز البلازما عالياً يمكن



- اللجوء إلى المتفورمين ويمكن إضافة سلفونيل اليوريات في وقت لاحق .
- ٧ - إذا فشل تنظيم الغذاء والعلاج القموي مع وجود أعراض ملحوظة أو فرط غلوكوز الدم يعطى الأنسولين .
- ٨ - إذا كان المريض شابا ويعاني من الحماض الكيتوني يصبح العلاج بالأنسولين ضروريا حتى ولو كان فرط غلوكوز الدم متوسطا .
- ٩ - جميع المرضى من كل الأعمار يحتاجون للأنسولين إذا عانوا من الحلال الوخيم .
- ١٠ - يجب أن يخضع العلاج للمراجعة . قد يحتاج المريض المتقدم في العمر إلى العلاج بالأنسولين لفترة قصيرة وفي بعض الأحيان قد يسحب الأنسولين كليه في وقت لاحق . كما أن داء السكري النوع الثاني قد يتدهور لدرجة يصبح معها العلاج بالأنسولين أمرا لا مفر منه .

#### المراقبة

مراقبة العلاج بطريقة سليمة ومستمرة لا تتحقق إلا بواسطة المرضى أنفسهم ولكن يجب حثهم وتشجيعهم على ذلك بقدر الإمكان . أما إذا طلب الطبيب أو الممرضة أو الزائرة الصحية أحيانا لإبداء النصح فإن اتخاذ القرار بالتدخل أو عدمه قد يكون عسيرا . وبالرغم من الشك في جدوى تحديد فلسفة عامة للعلاج فالحالات الأربعة الأساسية التالية تزودنا بنهج مفيد يمكن اتباعه :

- ١ - إذا أنكر المريض شكواه من كل الأعراض سوى بيله سكرية أحيانا وأن معدل سكر الدم بعد الوجبة يقل عن ١٠ مليمول في اللتر يعتبر هذا القدر من التحكم مقبولا . كما أن ارتفاع سكر الدم إلى أكثر من هذا المعدل عرضيا قد يكون مقبولا خاصة عند كبار السن أو إذا طرأ سبب عارض كالخمج أو بعد الاحتفال بمناسبة ما .
- ٢ - إذا دامت الأعراض كالعطاش والحكة فلا بد من وجود بيله سكرية عالية مهما كانت نتيجة الفحص . لذا يجب اتباع أسلوب صارم في العلاج .



٣ - إذا كان غلوكوز البلازما دوماً أكثر من ١٥ مليمول في اللتر بعد تناول وجبة الطعام، يجب إعادة النظر في العلاج.

٤ - وجود حمض كيتوني عالي (مصاحب بارتفاع غلوكوز البلازما لأكثر من ٢٠ مليمول في اللتر) يؤكد على ضرورة الاستعجال بتحسين أسلوب العلاج.

هل التحكم الدقيق على داء السكري جدير بالاهتمام؟

هذا السؤال هام وحاسم خاصة في حالة المرضى صغار السن ولكن من العسير الإجابة عليه. إن التحكم الجيد على داء السكري قد يقلل من خطورة التعرض للحمض الكيتوني ونقص سكر الدم. هنالك بعض الدلائل التي تشير إلى أن التحكم الجيد يظل أو يسطىء تطور المضاعفات مثل اعتلال الشبكية واعتلال الأعصاب ولكنه لم يثبت بشكل قاطع أن التحكم الجيد يمنع أو يؤجل حدوث المضاعفات بل في الواقع إن أغلب مرضى السكري يتعرضون لهذه المضاعفات في آخر الأمر مهما كان التحكم جيداً. يبدو منطقياً أن نفترض أن ارتفاع غلوكوز البلازما له دور في حدوث هذه المضاعفات لذا يوصى بالتحكم الجيد وتشجيعه. ظهرت في الآونة الأخيرة بعض التقارير المزعجة عن تدهور اعتلال الشبكية عندما يحرز التحكم الجيد بواسطة تسريب الأنسولين تحت الجلد.

### الوقاية من المضاعفات

بما هو متوفر لدينا من معلومات هنالك شك حول إمكانية منع المضاعفات ولكن الاحتياطات التالية جديرة بالاهتمام:

- ١ - الابتعاد عن زيادة الوزن يساعد على التحكم.
- ٢ - الابتعاد عن التدخين لأنه يزيد من خطورة الإصابة باعتلال الشبكية ومرض القلب الاقفااري والمرض الوعائي المحيطي والمخاطر الأخرى.
- ٣ - الإفراط في تناول الكحول له مخاطر هامة لأنه قد يؤدي إلى نقص غلوكوز الدم الوخيم.



٤ - يجب معالجة التهابات السبيل الكلوي في حينها لتخفيض حدة العطل الكلوي .

٥ - يجب نظافة الأقدام يوميا وتنشيفها ووضع المسحوق عليها . يجب تقليل الأظافر بزوايا عمودية ، يجب الوقاية من السحج abrasion وفحص الأحذية للتأكد من عدم وجود نتوء بداخلها . كما يجب حماية أي جروح بالبشرة . العناية بأقدام كبار السن وعلاجها بانتظام إجراء وقائي مفيد .

٦ - المراجعة المنتظمة تساعد على المطاوعة وتدعم التدريب وتساعد على الاكتشاف المبكر لارتفاع ضغط الدم واعتلال الشبكية وعلاجها . بالإضافة إلى ذلك إن كان العلاج بالأنسولين :

٧ - التحكم الجيد يقلل من الإصابة بالحمض الكيتوني .

٨ - إذا ظهرت بوادر الحلال فإن تناول جرعة إضافية من الأنسولين في الحال يجهض الإصابة بحمض كيتوني حاد .

## حالات خاصة

### الأطفال

إن علاج الأطفال للمصابين بداء السكري يخضع لنفس الأسلوب العام المتبع في علاج الكبار . فسكري الأطفال يعتمد عادة على الأنسولين ، فبعد بدء العلاج بجرع الأنسولين الذواب الملائمة لحجم الطفل وشدة وطأة داء السكري من المفضل أن يعطى الطفل جرعتين يوميا كما هو الحال في علاج الكبار . التغذية الغير ممددة تم اتباعها ولكن قليلا ما كانت تؤدي إلى تحكم معقول للسكري . لذا فإن التحكم في تناول السكريات أصبح مفضلا . ولكن يجب أن يكون الغذاء كافيا ليوفر متطلبات النمو بالرغم من أن النمو أو النضوج عادة ما يكون متأخرا نوعا ما . ويجب توقع حدوث مشاكل عاطفية في هذه الحالات الصعبة والكثير يعتمد على الوالدين الذين قد يكون نصحتها الدائم والمستمر ومساعدتها ضرورية وحيوية في مثل هذه الأحوال .



## داء السكري الحث «Brittle» Diabetes

يطلق هذا التعبير على هؤلاء المرضى القلائل الذين تختلف احتياجاتهم للأنسولين اختلافا كبيرا من وقت لآخر من غير سبب ظاهر. في بعض الأحيان قد تكون هنالك مشكلة عضوية حقيقية ولكن الحالات العسيرة - في نظري - تنجم عن إخفاء تدخل متعمد بترفيف العلاج أو من الخمج وغير ذلك. فالمرضى في أغلب الأحيان نساء صغيرات السن تلقين بعض التدريب في العناية الصحية فأصبحن ماهرات في إخفاء تلاعبهن حتى يصير اكتشاف هذا التلاعب عسيرا.

### مقاومة الأنسولين

نادرا ما تظهر مقاومة حادة للأنسولين، فربما يكون سببها ظهور أضداد للأنسولين قترفع الحاجة للأنسولين إلى عدة مئات من الوحدات يوميا. العلاج بالكورتيكويدات قد يساعد ولكن قد تتكرر الحالة مرة أخرى بعد عدة شهور.

### الحمل

هنالك ثلاث حالات يجب أن تؤخذ في الاعتبار:

#### البيلة السكرية

أثناء الحمل تقل العتبة الكلوية renal threshold للسكر خاصة بعد الثالث الأول (first trimester) لهذا فإن البيلة السكرية شائعة الحدوث مما يجعل قياس غلوكوز الدم أو اختبار تحمّل الغلوكوز ضروريا لتحديد هل تعاني المرأة من داء السكري الحقيقي أم لا.

#### سكري الحمل

ويطلق هذا التعبير على هؤلاء النسوة اللاتي يعانين من مرض السكري ويحتجن إلى علاج أثناء الحمل ثم يصبح تحملهن للغلوكوز طبيعيا بعد الوضع. كل المرضى - تقريبا - يحتجن للعلاج بالأنسولين ويحظر استعمال سلفونيل اليوريات.



## الحمل وداء السكري الراسخ Pregnancy in Established Diabetes

مع التطور الحديث في أساليب العناية أصبحت مخاطر الحمل عند الأمهات المصابات بداء السكري ضئيلة نسبيا ما عدا احتمال ازدياد سرعة حدوث المضاعفات كما أن زيادة مخاطر وفاة الجنين تبقى كما هي . هنالك أدلة تشير إلى أن التحكم الصارم في داء السكري أثناء الحمل مفيد لذا أصبح إسداء النصح قبل الحمل ضروريا.

على وجه العموم هنالك زيادة في مخاطر التشوهات الوليدية والسدمية toxæmia وموه السلي hydramnios واحتشاءات المشيمة Placental infarcts وموت الجنين داخل الرحم كما أن حجم الجنين يميل إلى الضخامة.

يتطلب العلاج التحكم الدقيق على داء السكري طوال فترة الحمل مع المراجعة المستمرة لحالة المريض من حيث داء السكري وتقدم الحمل وتصح العيادات المشتركة مفيدة في مثل هذه الحالات . تزداد الحاجة إلى الأنسولين ابتداء من الشهر الرابع للحمل كما أن انخفاض عتبة الغلوكوز الكلوية renal glucose threshold يعني أن الاعتدال ينصب على قياس غلوكوز البلازما . للوقاية من الحماض الكيتوني أهمية خاصة لأنه من المضاعفات المميتة للجنين فيجب زيادة جرعة الأنسولين كلما دعت الضرورة إلى ذلك كما أن التحكم الغذائي ضروري للتأكد من إبقاء حجم الجنين طبيعيا وكلما لاحت في الأفق بوادر سلبية أثناء الحمل وجب الإسراع بإدخال المريض إلى المستشفى ، وقد يتكرر ذلك كلما دعت الضرورة إليه . معظم العيادات توصي بإدخال المرضى تلقائيا في الأسابيع الأخيرة من الحمل . ولكن هنالك بعض الاعتراضات حول هذه الممارسات .

في فترات الحمل الأخيرة يجب مراقبة الجنين مراقبة دقيقة والإسراع بتحريض المخاض induction of labour كلما لاحت بوادر المضائق الجنينية faetal distress وإذا لم يبدأ المخاض تلقائيا يوصي أطباء التوليد بتحريضه بين الأسبوع السادس والثلاثين والثامن والثلاثين .

في أثناء المخاض يجب التحكم في غلوكوز الدم بحقن الأنسولين الذواب



كل ٦ أو ٨ ساعات مع حقن الغلوكوز في الوريد. ويمكن اتباع أسلوب تسريب الأنسولين (أنظر الحماض الكيتوتي ص ٧١). بعد المخاض نقل الحاجة إلى الأنسولين فجأة مما يتطلب تحديد جرعاته حسب ما تقتضيه الضرورة. إن حجم الجنين يميل إلى الضخامة كما أنه معرض لمضاعفات عديدة مثل انخفاض غلوكوز الدم. لذا يجب مراقبته مراقبة دقيقة.

#### الحيض Menstruation

يلاحظ كثير من النساء تغيرا في احتياجاتهن للأنسولين أثناء الدورة الحيقية مع ميل نحو ازدياد احتياجاتهن للأنسولين ولكن هذه التغيرات غير ثابتة. لذا يستوجب على كل امرأة أن تراقب وتنظم علاجها وفقا لذلك.

#### تنظيم الأسرة Family Planning

إن مخاطر الحمل على الحياة أصبحت ضئيلة ولكن هنالك اعتبارات أخرى. لتنظيم الأسرة أهمية خاصة في حالات السكري عند النساء. على مريضة السكري أن تهتم بصحتها واضعة في الاعتبار ما قد يصيها من عجز مستقبل يؤدي بسعادة ورفاهية أسرته. إن ارتأت مريضة السكري أن تنجب أطفالا (اثنين على الأكثر) فمن الأفضل أن تفعل ذلك سريعا وفي سن مبكرة وتنصح بعد ذلك بإجراء عملية التعقيم وبما أن صحة الأم هي التي في خطر فمن الأفضل النصح بربط الأنابيب وليس استئصال الاسهر vasectomy. أما الخيار الآخر فهو استعمال الطرق الحاجزة مقرونة بإنهاء الحمل في حالة فشلها. في كلا الحالتين هنالك خطر أكبر على مريضات السكري من غيرهن ولكن التقارير المنشورة متضاربة. أما جدوى قرص البروجستوجين وحده فغير مؤكده. ان اختيار مستحضرات موانع الحمل الفموية مبني على أسس عامة (أنظر فصل ١٣) وعند بدء استعمال القرص قد تزداد الحاجة إلى الأنسولين قليلا ولكن سرعان ما يصبح التحكم على السكري مثلما كان عليه مسبقا. ويجب متابعة وتقييم ومراجعة الحالات كل ستة أشهر فإذا بدرت مضاعفات سكرية رئيسية يجب إيقاف موانع



الحمل الفموية. وفي هذه الحالات يمنع الحمل وقد يصبح إنهاء الحمل مستحبا في بعض الأحيان.

### الجراحة

قبل إجراء أي عملية جراحية كبرى يجب مراجعة علاج السكري فإذا تم التحكم عليه بالغذاء وحده أو بالحبوب وحدها أو الاثنين معا يكفي الاستمرار في هذا الروتين إلى الليلة السابقة لإجراء العملية ويوقف الأكل والحبوب يوم العملية. من الضروري فحص البلازما والبول بانتظام ومواصلة العلاج بأسرع وقت ممكن فإذا ظهرت بيلة سكرية خاصة إذا كانت مصحوبة بالخلل ketosis الذي يمكن حدوثه بعد العمليات الجراحية الكبرى فيجب التحكم فيه مؤقتا بالأنسولين الذواب. أما الخلل بدون ارتفاع غلوكوز الدم فسيبه المخفضه ولا يحتاج إلى علاج.

في حالة المريض الذي يعالج بالأنسولين يجب تقييم درجة التحكم فإن كانت مقبولة أو جيدة يمكن المضي في العملية الجراحية مباشرة. أما إذا كان التحكم ضعيفا خاصة مع وجود الخلل فيجب تأجيل العملية الجراحية ما أمكن ذلك ويحقق التحكم بواسطة الأنسولين الذواب تحت الجلد كل ٦ - ٨ ساعات.

من الأفضل أن تجري العمليات الجراحية لمريض السكري في الصباح. ففي يوم العملية يصوم المريض ويبدأ تسريب ٥٪ دكستروز وريديا ويعطى الأنسولين الذواب بحقن تحت الجلد مقداره نصف عدد وحدات الأنسولين التي تعطى له عادة في مثل هذا الوقت. عند العودة من غرفة العمليات يستمر تسريب الغلوكوز إلى أن يتمكن المريض من الأكل بانتظام. يعطى الأنسولين الذواب تحت الجلد كل ٨ ساعات وتعديل الجرعة في فترات قصيرة لتحدها معدلات غلوكوز البلازما. يجب ألا نحاول الوصول إلى تحكم دقيق لأن نقص غلوكوز الدم هو من أهم المخاطر. في حالة المريض الذي يعاني من مرض نخيم ولا بد من إجراء عملية طارئة له فيجب تسريب الأنسولين وريديا تسريبا مستمرا وإعادته إلى روتينه الطبيعي بأسرع وقت ممكن.



## علاجات أخرى

إن علاج الأمراض العارضة التي يسببها داء السكري، يحتاج إلى عناية خاصة، فالمدرات قد تحد من تحمل السكريات ولكن الفروسميد يبدو مرضياً. أما الكورتيكويدات فيجب الحد من استعمالها لأنها مضادة للأنسولين. إن كمية السكر في الحبوب المغطاة ضئيلة جداً ولكن العصير المركز يجب تجنبه. إن بعض العقاقير تزيد من فاعلية سلفونيل اليوريات (انظر ص ٥١) وتسبب انخفاضاً في سكر الدم. يمكن استعمال العقاقير المحصرة للمستقبلات الأدرينالية بيتا ولكنها قد تخفي بعض معالم نقص سكر الدم وتبطئ الشفاء منه. إن استعمال محصرات بيتا المختارة كالأتينولول atenolol والإمبيوتولول acebutolol مأمونة من هذه الناحية.

## علاج مضاعفات داء السكري

### الحماض الكيتوني

الحماض الكيتوني من الحالات الطارئة الملحة التي تتطلب علاجاً عاجلاً، أهم مقوماته إعطاء السائل الملحي بالوريد intravenous saline والأنسولين. يجب ادخال المريض إلى المستشفى إذا كان نعساناً أو فاقداً للوعي.

### السائل الملحي

عند وصول المريض إلى المستشفى يجب البدء فوراً بتسريب السائل الملحي ٩, ٠٪ وبمعدل ١ - ٢ لتر في الساعة للكبار. يؤخذ دم من الوريد لقياس الغلوكوز والكهارل electrolytes بما في ذلك الكربونات كما يجب قياس غازات الدم والـ PH. إذا كان المريض فاقداً للوعي أو اشتبه في وجود توسع في المعدة Gas-tric dilatation ترشف المعدة.

### الأنسولين

إعطاء الأنسولين في جرعات صغيرة نسبياً هو العلاج الطارئ الناجع إذا



أعطي بالطرق السليمة وهناك عدة احتمالات :

- ١ - تسريب الأنسولين الذواب المستمر في الوريد من حقن ذات مضخة تضخ حوالي ٥ وحدات في الساعة . يجب تحضير محلول الأنسولين كل ست ساعات . إن خلط الأنسولين مع المحلول في زجاجة التسريب غير مرغوب فيه لأن الأنسولين يلتصق بسطح الزجاج والبلاستيك .
- ٢ - إعطاء الأنسولين الذواب في العضل ١٠ وحدات أولاً ثم ٥ وحدات كل ساعة .

### البوتاسيوم

يجب ألا يعطى إلا بعد التأكد من معدله في البلازما فإذا كان طبيعياً أو متدنياً يعطى محلول كلوريد البوتاسيوم بمعدل ١٠ - ٢٠ مليمول (٠,٧٥ - ١,٥ جرام) في الساعة بالوريد بسرعة بطيئة .

### البكربونات

البكربونات مثيرة للمشاكل ويجب ألا تعطى روتيناً أما إذا انخفضت الب هـ إلى أقل من ٧,١ يمكن إعطاء المريض ١٠٠ مليمول من بيكربونات الصوديوم (للبالغين) على مدى ساعتين (أي ٢٥٠ مليلتر من ٣٪ بيكربونات الصوديوم) كما يمكن إعطاء كمية أخرى في وقت لاحق إذا استمر الحماض عالياً .  
تحذير : إعطاء كل من البيكربونات والبوتاسيوم بالوريد علاج خطر ويجب التحكم فيها بحذر ومن الضروري إعطاؤهما ببطء شديد .

إذا راودك أن الحنجع هو سبب الحماض الكيتوني يجب أخذ العينات اللازمة للفحص الجرثومي والبدء في العلاج بالمضادات الحيوية .

### تطور المرض

المراقبة الدقيقة مع قياس غلوكوز البلازما كل ساعتين ضرورية في هذه الحالات كما يجب فحص كل كميات البول التي يدرها المريض بحثاً عن



الكتيونات ويجب خفض سرعة تسريب السوائل إذا أصبح إدرار البول جيداً وضغط الدم طبيعياً أو إذا بدرت علامات هبوط القلب. مع تسريب الأنسولين من المتوقع أن ينخفض غلوكوز البلازما تدريجياً ويمكن التنبؤ بالوقت الذي يصل فيه إلى معدله الطبيعي .

عندما يصل غلوكوز البلازما إلى ١٠ - ٢٠ مليمول في اللتر يجب تبديل السائل بالديكستروز الملحي ويستبدل أسلوب إعطاء الأنسولين بحقن الأنسولين الذواب تحت الجلد كل ٦ أو ٨ ساعات حسب الحاجة ربما لمدة ٢٤ ساعة أخرى. ويجب اتباع ريجيم منتظم في الغذاء والأنسولين بأسرع وقت ممكن .

### السكري الغير كيتوني مع فرط الاسمولية

Non-ketotic hyperosmolar diabetes

يتبع أسلوب مماثل مع استثنائين هامين:

- ١ - في العادة جرعات صغيرة من الأنسولين ٣ - ٥ وحدات في الساعة وريدياً قد تفي بالغرض لأن المرضى حساسين نسبياً للأنسولين.
- ٢ - إذا كان معدل الصوديوم عالياً في البلازما كما هو الحال دائماً يجب إعطاء المحلول الملحي بتركيز ٤٥ , ٠٪.

### اقدام السكري

#### ١ - العصبية Atheroma

- الموات الناتج عن قفل شرياني رئيسي يتطلب البتر في أدنى مستوى يمكن معه الإبقاء على جذعة عيوش Viable stump وقد تدعو الحاجة لجراحة شريانية تنظيمية.
- قفل شرياني محيطي Peripheral arterial obstruction مع وجود شريان دم شرياني كاف يمكن علاج الموات بنجاح باستئصال محدود للأبخس أو الأبخس Toe(s) أو جزء من القدم.



٢ - النفطات blisters والقرح الناتجة عن الاعتلال العصبي تعالج برفع القدم طوال اليوم تقريباً وتخفيف الضغط عن موضع الأذى.

## ٢ - الالتهاب Sepsis

هو أحد مضاعفات الآفات المذكورة أعلاه ويحتاج إلى استعمال المضادات الحيوية بانتظام للتحكم في التهاب الخلايا المحيطة مع التنظيف الموضعي والتضميد.

## اعتلال الأوعية المجهرية

### اعتلال الشبكية

التغيرات الطفيفة لا تتطلب علاجاً موضعياً ولكن يوصى باتباع نظام صارم للتحكم في السكري الذي قد يكون مفيداً في إبطاء تطور الأضرار وليس بالضرورة أن يكون هذا الإجراء مجدياً في كل الحالات. إن التخرثر الضوئي Photo coagulation لأجزاء من الشبكية أثبت جدواه في علاج هذه الحالات فهو يثقل الأوعية الدموية ويخفف الوذمة nedema ويحد من تكوين أوعية جديدة. إن قوس الزينون Zenon Arc يبعث ضوءاً أبيضاً يؤدي إلى ضرر جسيم بالظهارة الصغية pigment epithelium مع إتلاف للأوعية الفوقية overlying vessels وربما يكون استعمال لآزر الأرجون argon laser هو الأفضل لأنه يبعث أشعة ضوئية أكثر دقة (٥٠ ميكرومتر أو أقل) لذا يمكن استعماله بالقرب من البقعة الشبكية macula. أن لونها (الأخضر) يمتص الحد الأقصى من الطاقة بواسطة الميموغلوبين فتثقل الأوعية أولاً. أما إذا تكونت أوعية جديدة على القرص أو الشبكية disc or retina أو اعتلت البقعة maculopathy يصبح التخرثر الضوئي هو العلاج الأمثل. لابد من اكتشاف اعتلال الشبكية مبكراً حتى يكون العلاج ممكناً.

### الاعتلال الكلوي

لا يوجد علاج خاص للاعتلال الكلوي ولكن قد يكون من الضروري تخفيض كمية البروتينات في الأكل في حالة هبوط الكلى المستمر وأن يصحب ذلك



علاج ضغط الدم . أما الديال وزرع الكلية قد تكون عسيرة نسبة لارتفاع نسبة المضاعفات لكنها ممكنة مع التطور الذي طرأ على الأساليب التقنية .

#### الاعتلال العصبي

ليس له علاج خاص وقد جرت العادة أن يعطى المريض فيتامين ب المركب بالرغم من غياب الدليل القاطع على جدواه لكنه يعطى كعقار غفل placebo لا ضرر منه وثمنه بخس . أما في حالات اعتلال الأعصاب المؤلم قد يكون ضرورياً اتباع الأساليب التي تخفف الألم . إن تعاطي العقاقير المضادة للاختلاج anticonvulsant مثل الفينيتوين والكاربامازيبين وفالبروات الصوديوم قد تكون مفيدة في بعض الأحيان . أساليب تفريج الألم مثل إحصار الأعصاب قد تكون مجدية .

#### المعصيدة Atheroma

إن العلاج العام لقفل الشرايين الرئيسية نتيجة لداء السكري (مثل الاحتشاء القلبي أو السكتة Stroke) لا يختلف عن علاج نفس الحالات لدى غير المصابين بداء السكري .

#### التثقيف

إن تثقيف مرضى الداء السكري أصبح ضرورياً الآن . بل ومن الملامح الهامة للعلاج كما أن التحكم الجيد على الداء السكري أصبح بعيد الاحتمال إن لم يفهم المريض علته وتعاون مع الطبيب في علاجه .  
يجب اتباع النقاط الأساسية التالية :

#### النشرات

هناك مادة دسمة من المطبوعات والنشرات عن الداء السكري من عدة مصادر منها جمعية مرضى السكري البريطانية (انظر قراءة اضافية ص ٧٩) وقد



تعقد اجتماعات لأفرع الجمعية المحلية يتسنى للمريض حضورها. كما أن مراقبة الطبيب والممرضة للمريض تتضمن التعرف على مدى معرفة المريض لمشكلته. ويجب تحديد وقت معين للاستفسارات والأجوبة.

### الارشادات والايضاحات :

من الضروري تعليم المريض طرق حقن الأنسولين والعناية بالمعدات وفحص البول والدم.

### الغذاء :

يجب إعطاء المريض تذكرة غذائية.

### التحكم في العلاج :

معظم مرضى السكري المعتمدين على الأنسولين يمكنهم التعلم على اتباع اساليب علاجية في غاية من المرونة مع تغيير في جرعة الأنسولين والغذاء كلما دعت الضرورة لذلك ويجب تشجيع المريض على اتباع هذا الأسلوب.

### التنظيم

#### المرضى داخل المستشفى

إن طبيعة داء السكري تجعل بعض الترتيبات الخاصة مستحبة أثناء العناية الطبية بالمرضى داخل المستشفى. منها توفير كمية كبيرة من المطبوعات الملائمة وإعطاء المريض الغذاء المناسب وإذا تعذر ذلك يعطى المريض حرية الاختيار من ما هو متوفر وأن يجلب إلى المستشفى ما هو محبب لديه. وقد تدعو الضرورة إلى تعديل الروتين العادي بالجنح للتأكد من حقن الأنسولين في المواعيد المحددة له كما أن وجود «لائحة سكرية» diabetic chart هام للغاية ويتضمن تسجيل كميات البول وفحصه للغلوكوز والكيثونات كل ٦ ساعات ومواعيد ونتائج فحص الدم للغلوكوز وحقن الأنسولين. إن تواجد ممرضة متمرسة في الداء السكري لا يقيم بثمن.



## العيادات الخارجية لمرضى السكري

إن دور هذه العيادات أصبح متغيراً مع ازدياد التركيز على تدريب المريض وهناك اتجاه محمود نحو زيادة دور طبيب العائلة في علاج الداء السكري، فالعيادة مفيدة في الوصول إلى التشخيص السليم واستهلال العلاج وبدء تعليم المريض. إن مراجعة حالة المريض متضمنة تنظير الشبكية retinoscopy في فترات تتراوح بين سنة وستين بواسطة الطبيب أمر هام لكن ليس بالضرورة إجراؤها بالمستشفى. إن وجود أخصائي التغذية وأخصائي جراحة الأقدام والخدمات العملية يعني أن زيارة المريض إلى العيادة يكون بمثابة مراجعة تامة. إن جدوى قياس غلوكوز البلازما في فترات متقطعة أصبح مشكوكاً فيه لأن بعض المرضى لا يتخذ الأمر بجدية إلا تقرب مواعيد مراجعتهم للطبيب ولكن قياسه خير من لا شيء، ويؤكد على ضرورة تشديد المراقبة على المريض في مكان ما. فإذا كان المريض من كبار السن أو أنه يعاني من الشيخوخة فعلى الخدمات التمريضية الاجتماعية أن تتولى حقن الأنسولين ومراقبة المريض يومياً.

## حياة مرضى السكري

قد يسبب توظيف مرضى السكري إشكالات كبيرة. يمكن للأشخاص الذين يعالجون بالأنسولين أن يحصلوا على ترخيص قيادة عادي ولكن قد يتم سحبه إذا أصبحت حالة السكري غير مستقرة. لا يقبل توظيف مرضى السكري الذين يعالجون بالأنسولين في القوات المسلحة، والشرطة وخدمات المطباء ولا يسمح لهم بالحصول على ترخيص قيادة مركبات النقل العام أو المركبات ذات الحمولات الكبيرة. كما أن المرضى الذين يعالجون بسلفونيل اليوريات محرمون من قيادة مركبات النقل العام. باستثناء هذه القيود فالوظائف التي لا يستطيع مرضى السكري الانخراط فيها قليلة للغاية كما أن المستخدمين أصبحوا يتبعون سياسة توظيفية مرنة غير أن ترتيبات التقاعد قد تسبب بعض المشاكل. التأمين على الحياة (والرهن أيضاً) ممكن ولكن قد تجري بعض التعديلات على وثيقة التأمين. مرضى



السكري خاصة هؤلاء الذين يتعاطون الأنسولين معرضون لمخاطر طويلة المدى من حيث المضاعفات لذا يجب على المرضى ومرشديهم عقد العزم الأكيد حتى لا يكون العلاج السليم عائقا يمنهم من ممارسة حياتهم الطبيعية ، إن هذا الاتجاه الذي يؤيده بشدة أعضاء جمعية مرضى السكري البريطانية معقول ليس من الناحية العامة فحسب بل من حيث تشجيع المريض على التعاون مع الطبيب أيضا . لذا يجب على المريض أن يتطلع إلى حياة متكاملة ومفيدة .





## قراءة أخرى

- Faris I. (1982) *The Management of the Diabetic Foot*. Churchill Livingstone, London.
- Keen H. & Jarrett J. (Eds) (1982) *Complications of Diabetes*, 2nd edn, Edward Arnold, London.
- Mann J.E. (1984) Lines to legumes: Changing concepts of diabetic diets. *Diabetic Medicine* 1 (3). 191.
- Mirouze J. (1983) Insulin treatment — a non-stop revolution. *Diabetologia* 25, 209.
- Ostman J. (1983) Can adequate control of diabetes prevent the development of vascular complications? *Acta Medica Scandinavica Suppl.* 671, 5.
- The journal *Practical Diabetes* (Asgard Publishing Co. Ltd., Foxcombe House, South Harting, Petersfield, Hants GU31 5PL.) is a valuable reference on modern trends in diabetic management.
- British Diabetic Association. Various publications. 10 Queen Anne Street, London W1M 0BD (Tel. 01-323 1531).







## الفصل الخامس

### السمنة

#### عواقب السمنة

الشخص البدين معرض للموت في سن مبكرة بالمقارنة مع الشخص النحيف ولكن الفرق يصبح جليا في حالات السمنة المفرطة (انظر التعريف بعده). إن بعض التأثيرات السيئة للسمنة غير مباشرة ولكنها تحدث عندما تتزامن السمنة مع ارتفاع ضغط الدم والسكري أو ارتفاع الدهون في الدم، وتزداد المراضة Morbidity عند السمان نتيجة لفقدان الحركة والفصال العظمي osteoarthritis وحصى الصفراء Gallstones ومضاعفات الولادة والجراحة.

العواقب النفسية والاجتماعية لها أهميتها أيضا فنجد الصعوبات واضحة في الاحتكاك الاجتماعي والتوظيف والعطلات والملابس. ففي الثقافة الغربية الحالية التي تركز على المظاهر والدعاية للنحافة نجد أن العبء الذي تحمّله السمنة حتى المتوسطة منها عبء كبير يصعب تحمله. نسبة عالية من النساء صغار السن يحاولن تقليل أوزانهن في وقت واحد، وعلى مدار السنة يكون معظمهن تقريبا قد حاولن ذلك.

#### تعريف السمنة

التعريف الدقيق للسمنة محير وصعب ويفترض أن تكون الطريقة المثلى هي قياس الدهون الكلي في الجسم ومقارنته مع الجداول الطبيعية. يمكن قياس دهن



الجسم بدرجة متوسطة من الدقة باستعمال المساك لقياس سماكة الجلد ولكن هذه الطريقة لا يعتمد عليها في حالات السمنة المفرطة. أما الطرق الدقيقة لقياس السمنة فمعقدة ولا تصلح للاستعمال الروتيني كما أن المعدلات «الطبيعية» المرضية للسمنة غير متوفرة.

الممارسات المتبعة هي أن يقاس وزن الجسم ويؤخذ في الاعتبار العمر والجنس ثم يقارن مع الرسوم البيانية للوزن المثالي (شكل ٥ - ١) أي الوزن المرتبط بأطول مدى للعمر ولا يوضع اعتبار للعمر ولكن يوضع اعتبار لهيكل الحجم وهذا يسبب مشكلة. فالشخص ذو التركيب العظمي الثقيل والعضلات الضخمة له وزن «مثالي» أعلى من الشخص ذي الحجم الصغير ولا يوجد معيار قياس لتحديد هيكل الحجم والجداول الموضوعة توضح الفئات التي قسمت حسب انطباع الشخص الذي وضعها، فإذا استعملت الجداول يجب الالتزام بنفس المعايير ومن الأفضل أن نضع اعتباراً للهيكل العظمي ونلاحظ عرض المعصم والاكثاف وحجم الرأس لأن هذه الأبعاد لا تتأثر كثيراً بدرجة السمنة وفي حالة الشك فاستعمل فئات «الحجم المتوسط» ويمكن التعبير عن وزن المريض بنسبة مئوية من متوسط الحجم الملائم، فارتفاع النسبة المئوية إلى ١١٠ يعتبر مدى طبيعي وما بين ١١٠ - ١٣٠٪ تعتبر سمنة وما زاد عن ١٣٠٪ فيعتبر سمنة مفرطة.

البديل لذلك هو استعمال «مؤشر السمنة» obesity index ويسمى أحياناً «مؤشر نقل الجسم» body mass index والمعادلة المستعملة هي :

مؤشر السمنة = وزن الجسم بالكيلوجرامات مقسوم على (الطول بالمتر)<sup>٢</sup>.

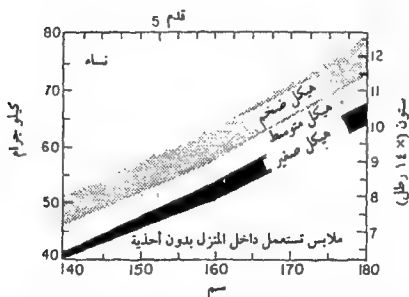
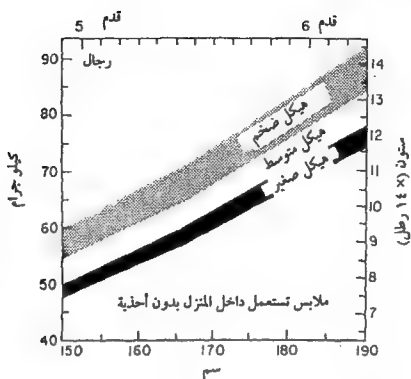
تفسير وترجمة المؤشر لكلا الجنسين هو:

٢٠ - ٢٥ طبيعي

٢٥ - ٣٠ سمنة

أكثر من ٣٠ سمنة مفرطة.





شكل ٥ - ١ يوضح الأوزان المرغوبة والمرتبطة بطول القامة في الأشخاص فوق سن ٢٥ سنة. يقاس الوزن بالملابس الداخلية والطول بالجورب أما تحديد هيكل الحجم فمبني على تقدير شخصي غير موضوعي - نسخ بموافقة التعليم الطبي (العالية) المحدودة.



## انتشار السمنة

إن انتشار السمنة يختلف باختلاف المجتمعات والأزمان ففي المملكة المتحدة نصف البالغين تقريباً بين سن ٣٠ - ٥٠ سنة يعانون من فرط في الوزن بأكثر من ١٠٪ وحوالي واحد من كل خمسة تكون نسبة ارتفاع الوزن أكثر من ٢٠٪، وفي ثلث النساء بعد الإياس يكون فرط الوزن أكثر من ٢٠٪. بينما الرجال من نفس العمر أقل تأثيراً والسبب في هذا الفرق الجنسي غير واضح ففي الأوزان المثالية يكون الدهن ٢٠٪ من وزن المرأة بينما يكون ١٠٪ عند الرجل ولا ندرى إن كان هذا هو السبب في تراكم الدهن في النساء، فالملاحظات العامة تشير إلى الفوارق الطبيعية الكبيرة والاختلافات العرقية ولكن حتى هذه العوامل ليست موثقة توثيقاً جيداً.

## تصنيف السمنة

جرت عدة محاولات لتصنيف أنواع السمنة وقد روعي في ذلك توزيع الدهن في أجزاء الجسم المختلفة فبعض النساء يحتزن كميات كبيرة من الدهن في الأرداف والأفخاذ بينما معظم السان من الرجال لهم سيقان نحيفة مع تراكم الدهن في البطن وقد يكون هذا التوزيع هو انعكاس لاختلاف نسبة اختزان الدهن من شخص إلى آخر بصرف النظر عن كونه سمينا أو نحيفا. إن التغيرات التي تطرأ على مراكز تجمع الدهن نسبياً فإذا تضاعفت طبقة الدهن في موضع واحد فإنها تتضاعف في موضع آخر، فالسمنة تبرز مراكز تراكم الدهون ولكنها ليست الأساس فيه.

إن السمنة الضخامية Hypertrophic obesity تعني زيادة في حجم خلايا الشحم بينما السمنة المفرطة التنسج تعني ازدياداً في عدد الخلايا الشحمية ولكن الإثبات العملي لهذه النظرة غير متوفر. ويؤخذ في الاعتبار العمر الذي تبدأ فيه السمنة بالظهور، أي قبل أو بعد سن البلوغ مع الأخذ في الاعتبار أيضاً عدد الخلايا الشحمية.



لم يتم الاتفاق على أو قبول أي من الأساليب التي وصفت لتصنيف السمنة كما أن ذلك لم يؤدي إلى تحسن في مجرى العلاج.

### مسيبات السمنة

في علم التغذية تقاس الطاقة بالوحدة الحرارية، وهذا ينطبق على محتويات الأكل والأنسجة من الطاقة وعلى أيض الطاقة. الوحدة القياسية العالمية للطاقة هي الجول ولكن الوحدة التقليدية وهي الكيلو كالوري ما زالت سائدة الاستعمال (١ كيلو كالوري تعادل ٢, ٤ كيلو جول). إن قوانين الديناميات الحرارية منطبق على السمنة أيضا فازدياد تراكم الدهن في الجسم يحدث فقط من فرط تناول الطاقة في الأكل أكثر مما يصرفه الجسم من طاقة لذا يجب أن يدور النقاش عن مسيبات السمنة حول جانبي معادلة ميزان الطاقة.

### الشهية والشبع

هناك أجزاء معينة من الوطاء hypothalamus مرتبطة بالرغبة لتناول الأكل ولكن نادرا ما يتسبب مرض الوطاء في ازدياد الشهية ومفعول العقاقير في هذا الاتجاه يتحقق من خلال هذه المراكز. كثير من الأمراض مثل التهاب الكبد وبعض التغيرات الغير محددة مثل الحمى تكبت الشهية ولكن كيف لا أحد يدري. ويفترض أن مراكز أخرى في الوطاء تتحكم في الشبع أي الشعور الذي ينتاب الشخص عندما تهدأ الشهية ولكن الأهمية العملية لهذه الفكرة غير مؤكدة.

### الأيض

إن هضم وامتصاص الأغذية تتم بنفس الطريقة عند السمان وغيرهم وإفراغ الكالوريات في البول والبراز هو نفسه أيضا عند السمان وغيرهم.

إن كل المحاولات لإيجاد عيب محدد في أيض الطاقة عند السمان قد باءت بالفشل. إن زيادة دهن الجسم في حالات السمنة تصحبها زيادة ضئيلة في الأنسجة الخالية من الدهن (المهر) ولكنها زيادة هامة لذا يزداد معدل الإستقلاب



(الأيض) الأساسي BMR زيادة طفيفة بالمقارنة مع معدله في الشخص النحيف بنفس طول القامة .

لقد وصفت تغيرات عديدة حول وظائف واستقلاب الهرمونات ولكنها جميعها تغيرات ثانوية تعود إلى طبيعتها بعد فقدان الدهن الزائد . من التغيرات الهامة حدوث مناعة نسبية ضد وظيفة الأنسولين ربما نتيجة لتغيرات في مستقبلات الأنسولين أو في وظائفها فيصحب ذلك فرط في أنسولين الدم كعامل معاوض .

#### الاستقلاب أثناء تقييد استهلاك الطاقة

تحدث بعض التغيرات ولكنها ليست سمة مميزة للسان فقط . بعد مضي أسبوعين أو ثلاث من تقييد متوسط استهلاك الطاقة ينخفض معدل الاستقلاب الأساسي حوالي 15٪ ولكنه يستقر فيما بعد . لذا نجد انخفاضاً بطيئاً في معدل الاستقلاب الأساسي ولكنه انخفاض متطور نسبة لفقدان الأنسجة الدهن الزائدة . كلا التأثيرين سيؤديان إلى انخفاض بطيء في الوزن إذا بقي تناول الطاقة ثابتاً .

#### التمارين الرياضية

التمارين الرياضي يبدد الكالوريات وفي هذا المجال فإن الأشخاص السمان غير أكفاء نسبياً لأن أحجامهم الضخمة تزيد من حاجتهم للطاقة عند أداء أي نشاط جسدي . وقد كان مفترضا أن السمان كسالى نوعاً ما ولكن الأدلة لذلك متضاربة . إن إنفاق الطاقة في العمل الجسدي في المجتمعات الصناعية قليل نسبياً فالأفراد مثل ربات البيوت اللاتي يعتبرن أنفسهن منكمكات في العمل وهذا صحيح حيث أنهن يعملن ساعات طوال ولكن بالرغم من ذلك فهن يصرفن كالوريات قليلة نسبياً . يجب أن تكون التمارين الجسدية عنيفة مثل سباق الضاحية قبل أن يرتفع استهلاك الكالوريات إلى أعلى من ٥٠٠ كيلو كالوري في الساعة .



### خلايا الأنسجة الدهنية

إن الخلايا الدهنية في السمان لا يظهر عليها أي خلل استقلابي فيمكنها استقطاب وتركيب الدهون بشكل طبيعي . هنالك بعض خلايا الأنسجة الدهنية الموجودة في الأنسجة الدهنية البنية تعتبر خلايا متخصصة (ب أ ت أو) الدهن البنية). الدهن البني يوجد في ترسبات صغيرة محددة تحت الجلد وبين الكتفين مثلاً. إن خلايا الأنسجة الدهنية البنية (ب أ ت) تحتوي على كمية قليلة من الدهن ولكنها نشطة استقلابياً وتطلق الحرارة. ويبدو أنها ليست ذات أهمية في السمنة الأدمية.

### العوامل الاجتماعية والوراثية

الأشخاص السمان عادة ما يكون آباءهم وأمهاتهم سمانا والعكس صحيح وهذا قد يكون جنينياً أو يبيثا عن طريق العادات الغذائية التي تغرس في الطفل من قبل الأسرة. المتأدون بالمساواة بين الرجل والمرأة يزعمون أن انتشار السمنة بين النساء تعود إلى دورهن في المجتمعات المعاصرة.

كما أن عوامل أخرى في المجتمع لها أهميتها أيضاً، فتحضير وتقديم وتناول الطعام لها مضمون اجتماعي هام في الحياة الأسرية والعلاقات الاجتماعية. فهناك أنواع مختلفة من الأغذية متوفرة بأثمان في متناول الجميع وهنالك اتجاه لاستعمال الأغذية المصنعة التي تحتوي على قدر كبير من الدهن والسكريات المنقاة والقليل من الألياف، مثل هذه المأكولات مصدر للكوليسترول المركزة، وكثير منها يمكن تعاطيها في شكل وجبات خفيفة في أي وقت وتستهلك المشروبات الكحولية بكميات كبيرة ومتزايدة حتى أنها أصبحت تكون 5% من جميع الكوليسترول التي يستهلكها الفرد في المملكة المتحدة.

### الافراط في الأكل

هناك اعتقاد سائد (خاصة بين الإنحاف) أن السمنة سببها النهم والشره. في بعض حالات السمنة قد يكون هذا الاعتقاد صحيحاً، كما أن بعض السمان



يقرون أن الأكل المتقطع مرتبط بازدياد الوزن ولكن الملاحظة الهامة هي أن الذين يفرطون في الأكل قد يكونوا نحافاً والدراسات التي أجريت قد سجلت فيها الخصائص الغذائية بدقة وهي تشير إلى أن السهان يتناولون نفس القدر من الكلوريات كالنحاف ولكن بالرغم من ذلك لا يمكن الاعتماد على السجل الغذائي اعتماداً كبيراً، فزيادة قليلة ومستمرة في تناول الكلوريات بمرور الزمن يؤدي إلى ازدياد كبير في الوزن.

### نوع الأكل

بالرغم من أن الاعتقاد العام أن نوع الأكل الذي يتعاطاه الفرد سبب من أسباب السمنة إلا أن هذا الاعتقاد غير مؤكد، فالغذاء الذي يحتوي على مأكولات مركزة قد يكون أقل فاعلية في تخفيف وطأة الجوع ولذا يشجع على الإفراط في الأكل، ولكن الأغذية التي تحتوي على نسبة عالية من الألياف تكون ضخمة وربما أكثر إشباعاً كما أن الألياف تحد من امتصاص الأغذية في الأمعاء. الأغذية النشوية وحدها لا يمكن أن تكون المشوّل الوحيد عن السمنة.

إن لهضم وامتصاص وتمثيل assimilation الطعام احتياجات من الطاقة خاصة بها ويسمى هذا النوع من الطاقة بالتأثير النوعي الديناميكي للطعام -speci- fic dynamic action والاسم التعبيري الحديث «التوليد الحراري المستحدث من الغذاء» Dietary induced thermogenesis يشير إلى نفس التأثير ويبدو أن السهان يستجيبون استجابة طبيعية في هذا المجال. ربما تكون الأطعمة المختلفة التي تحضر وتؤكل بطرق مختلفة لها تأثيرات مختلفة، وقد يكون هذا عاملاً هاماً في توازن الطاقة ولكن المعلومات المتوفرة في هذا المجال ضئيلة.

إن ما يحتويه الأكل من ملح أو ماء لا صلة له بالسمنة فتناول السكريات يؤثر على توازن الصوديوم من خلال أساليب غير معروفة ومع ذلك فإن التغيرات التي تحدث لصوديوم الجسم تحدث في نطاق المدى الطبيعي، لذا يكون التأثير على وزن الجسم ضئيلاً، ولا تأثير على دهون الجسم لكن التغيرات في وزن الجسم



التي تنجم من احتباس السوائل قد تكون لها أهميتها السيكلولوجية أثناء المحاولات لتخفيف الوزن (انظر بعده).

### التشخيص

نسبة ضئيلة من المرضى الذين يطلبون النصيح عن السمنة يعانون من اضطراب واضح في الغدد الصماء ولكن يجب أن يؤخذ هذا الأمر في الاعتبار خاصة وأن كثيراً من المرضى يعتقدون أنهم يعانون من اضطراب في غددهم وقد يستفيدوا من التأكيد لهم على سلامة غددهم كجزء أساسي من علاجهم، هنالك ثلاث حالات من حالات اضطراب الغدد الصماء التي لها علاقة بالسمنة ويجب وضعها في الاعتبار روتينياً في حالات السمنة.

### قصور الدرقية

ليس من الطبيعي أن يرتبط قصور الدرقية بالسمنة المفرطة وقد يساعد في ذلك التاريخ الطبي لتطور السمنة، فإذا كانت طويلة الأمد وليست مقرونة بأعراض عامة أو شكوى محددة كالإمساك وعدم تحمل البرد وخلافة فيستبعد قصور الدرقية. إن الفحص الجسدي على المريض لا بد أن يبرز حالات قصور الدرقية المفرطة غير أن قياس التيروكسين في البلازما والذي لا يكلف كثيراً فحص مفيد وفعال في كشف هذه الحالات ويجب إجراؤه بدون تحفظ في حالة الشك.

### متلازمة تعدد الكيسات المبيضية

إن السمنة المقرونة باضطراب الدورة الحيضية مع الشعرانية Hirsutism تشير إلى متلازمة تعدد الكيسات المبيضية (انظر فصل ١٢).

### متلازمة كوشنغ

إن الفحص الجسدي على المريض أكثر فائدة في تشخيص متلازمة كوشنغ من أخذ تاريخ المرض (إلا إذا كان المريض عن يتعاطون الكورتيكوريدات). من



الضروري البحث عن السطور striae وارتفاع ضغط الدم (انظر فصل ٩).  
التمييز بين السمنة البسيطة المعتادة مع سرعة في ازدياد الوزن (الذي قد يسبب السطور) ومتلازمة كوشنغ النادرة قد يكون صعباً، فالمقياس المفرد لكورتيزول البلازما في العيادات الخارجية له فائدة محدودة ولكن إجراء فحص الدكسامتازون الكبتني أثناء الليل Overnight Dexamethasone test سهل ويمكن الاعتماد عليه بعض الشيء.

### المعالجة

عندما يتم تشخيص السمنة البسيطة وتحدد درجتها يجب اتخاذ القرار المبكر لطريقة العلاج التي يجب اتباعها، والعلاج الذي سيتبع يجب أن يكيف بحيث يلائم حاجة المريض. ففي حالة النساء كبار السن مثلاً واللاتي يعانين من سمنة متوسطة، لن يكون العلاج العنيف مناسباً لصعوبته وفائدته المشكوك فيها ولكن قد تكون هنالك حالات خاصة مثل داء السكري أو الحاجة إلى إجراء عملية جراحية.

معرفة التاريخ الطبي العام لتطور المرض والفحص الجسدي ضروريان للتعرف على أي مشاكل أخرى مثل التهاب المفاصل التي قد تؤثر على مجرى العلاج.

فإذا أريد بذل مجهود أكيد للتخسيس فلا بد من إجراء مقابلة مع المريض لخلق صلة وثيقة به للتعرف على ظروفه الخاصة، ويجب أن يتضمن النقاش النقاط التالية:

- ١ - تاريخ تطور وزن المريض وتاريخ العائلة.
- ٢ - عمل المريض ومقدار المجهود العضلي الذي يبذله ودوره في تحضير الأكل.
- ٣ - عاداته في الأكل.
- ٤ - تفهمه للغذاء وموقفه من الأكل والالتزام بأكل معين.
- ٥ - الحافز الظاهر والباطن وسلوك الأقارب.
- ٦ - الامكانيات المادية.



## التوضيح Exposition

إن اتخاذ موقف متعاطف مع المريض أمر هام جداً ولكن لا بد من التركيز على مضمون المشكلة. الهدف المنشود هو أن يغير المرضى من عاداتهم نهائياً حتى أن النتيجة لن تكون فقدان الوزن فقط بل أهم من ذلك الحفاظ على هذه النتيجة. وقد يكون من المفيد أن نضع نصب أعيننا وزناً محدداً نصبو إلى تحقيقه ولكن قد يحتاج ذلك إلى كثير من التحفظ والتفكير فإذا وضعنا هدفاً لا نستطيع تحقيقه يزول الدافع. من الأنسب والأفيد أن لا نناقش كل هذه المواضيع في اللقاء الأول. يجب أن نركز على خلق علاقة طيبة مع المريض للتأكد من عودته مرة ثانية إلى النقاش.

## الغذاء

إن الانخفاض النسبي للكلوريات التي يتعاطاها المريض شرط مسبق لتخفيف الوزن، لذا من الضروري إعطاء المريض النصح الغذائي. إن الأعداد الكبيرة من أنواع الأغذية التي اقترحت لعلاج السمنة لدلالة كافية على عدم جدواها.

## محتويات الأكل من الكالوريات :

إن الهدف الذي يقدر كمية الكلوريات بـ ٢٥٠٠ كيلو كالوري في اليوم مناسب لرجل يبذل مجهوداً جسدياً ولكن للمرأة قصيرة القامة والغير نشطة نسبياً ١٠٠٠ كيلو كالوري في اليوم قد تكون مناسبة، إن الحد من الأكل أكثر من ذلك لن يقبله المريض كما أن تقليص الأكل للحد البعيد أو المخصصة الكاملة لا يوصى بها لأنها ضارة ولا تخلو من المخاطر.

## ماذا يأكل :

ليس هناك دليل قاطع على أن نوع الأكل له تأثير طويل المدى على الوزن



ولكن من الصعب اقناع المريض بذلك، من الاعتقادات الضارة والشائعة بين الناس أن أغذية مختلفة تسبب السمّة بدرجات متفاوتة، كما أن البعض يعتقدون - ويمزى ذلك جزئياً إلى الاعلانات - إن بعض الأغذية لها مفعول إيجابي وإن تناولها يؤدي إلى تخفيف الوزن. ومن المؤسف أن بعض الأغذية التي تعتبر إلى حد كبير من مسببات السمّة كالخبز والبطاطا تحتوي على تركيزات ضئيلة من الكالوريات بالمقارنة مع اللحوم مثلاً - التي دائماً تحتوي على كمية كبيرة من الدهن - فالجرام الواحد يحتوي على ضعف الكالوريات الموجودة في جرام من السكريات - لذا فهي مصدر مركز للكالوريات. المأكولات التي عادة تعتبر مرغوبة كاللحم والفواكه والخضر باهظة الثمن، وفي بعض الأحيان يصعب الحصول عليها وقد لا تلائم ذوق المريض.

يجب احترام عادات المريض الغذائية بقدر الإمكان ويفضل أن يتناول المريض ثلاث وجبات يومياً وبعض الأشخاص يكتفون بوجبتين فقط. الغذاء ذو الفاعلية المؤكدة في تخفيف الوزن يمكن تحضيره بأكمله من أنواع الأكل التي يتناولها المريض عادة بشرط أن تكون الكميات ملائمة. ميزة هذه النصيحة أنها عملية وغير مكلفة. بعض الأشخاص ينصاعون للنصح فيما يختص بالمأكولات التي يجب أن يتعدوا عنها فإذا كانوا مقتصدين في الكميات التي يتناولونها من المأكولات المسموح بها يؤدي ذلك إلى نتائج باهرة. لا داعي للحد من تناول الماء أو نصيحة المريض لتناول مأكولات خاصة تحتوي على كالوريات قليلة (عادة ما يكون مثل هذا الغذاء باهظ الثمن) وهناك مخاطر نظرية من تناول الغذاء ذي الكالوريات المحدودة لأنه يعتقد أنه يجب نقصاً غذائياً Nutritional deficiency ولكن هذه الحالات نادرة جداً في الممارسة الحقيقية.

بعض النصائح المكتوبة مفيدة للغاية وموجودة تجارياً وفي أقسام التغذية بالمستشفيات. إن خدمات خبيرة التغذية لا تقدر بثمن ويجب الاستعانة بها كلما كان ذلك ممكناً.



## التأثرين الرياضية

إن تكلفة المجهود العضلي من الكالوريات قليلة نسبياً فإذا ما وضعنا في الاعتبار التقيد الذي يملئ علينا ضيق الوقت المتاح والامكانات والاستعداد الذهني والحركة فإن الكثير من المرضى لا يستفيدون كثيراً، وبالرغم من ذلك فإن ممارسة أي نوع من الرياضة يساعد في الجانب الآخر من معادلة الطاقة. لذا من الضروري حث السذين يريدون تخفيف أوزانهم أن يزيّدوا من تمارينهم الرياضية بقدر الإمكان.

## المشاكل أثناء العلاج

هذه واحدة من أهم جوانب العلاج، الكثير من الذين يمارسون عملية تخفيف أوزانهم يقعون فريسة لبعض المشاكل وقد يكون من المفيد أن نحذّره منها مسبقاً حتى يكونوا على علم تام بها.

عندما تبدأ عملية تخفيض الكالوريات التي يتعاطاها المريض ينخفض الوزن سريعاً في البداية خاصة عند الذين يعانون من سمنة مفرطة وسبب ذلك هو فقدان السوائل الزائدة. قد يؤدي ذلك إلى توقعات غير معقولة فيصاب المريض بخيبة الأمل عندما تقل درجة فقدان الوزن بعد أسابيع قليلة لأن فقدان الفائض من الماء قد اكتمل. حتى في الحالات التي يكون معها تقليل الغذاء صارماً فإن فقدان كيلوجرام واحد من الدهن في الأسبوع هو أعلى ما هو متوقع. عندما يفقد المريض جزءاً كبيراً من وزنه ويتأقلم على الكمية القليلة من الكالوريات، التي يتناولها، يقل الميزان السلبي للكالوريات فيصبح فقدان الوزن ضئيلاً للغاية بالرغم من استمرار المريض على نفس الغذاء.

والمشكلة الثانية هي التذبذب في الوزن الذي تسببه التغيرات التي تطرأ على سوائل الجسم مخفية بذلك فقدان الدهن وفي بعض الأحيان يبقى الوزن كما هو لأيام أو أسابيع نتيجة لهذه الظاهرة. فإذا استمر المريض على نفس الغذاء يفقد الجسم السوائل في آخر الأمر وفي بعض الأحيان قد يحدث ذلك فجأة. على



مدى ساعات قلائل أو أيام . قد لا يؤثر ما يحتويه الغذاء من سكريات على معدلات الصوديوم في الجسم وبالتالي معدلات السوائل في الجسم بواسطة الفيزيولوجيا الطبيعية للهرمون المضاد للإبالة . إن تناول السكريات المفاجيء يؤدي إلى اختزان الصوديوم (والماء) وهذا هو السبب في ازدياد الوزن المعروف (قد يكون عدة كيلوجرامات) الناتج عن الحياقات التي ترتكب نهاية الأسبوع بالتخلي عن الالتزام في الأكل . كل هذه الظواهر قد تقود المريض إلى الاستنتاج الخاطئ أن لا فائدة من الالتزام بالغذاء .

#### التدخين

العديد من المرضى الذين يودون تخفيض أوزانهم يودون الاقلاع عن التدخين أيضاً ولكن قد يؤدي إلى ازدياد في الوزن لأن التدخين يكبت الشهية ويسبب ارتفاعاً في معدل الاستقلاب الأساسي . غير أن التدخين أكثر خطراً على الصحة من السمنة لذا يجب تشجيعهم على الاقلاع عن التدخين بالرغم من العقاقير .

#### الاكتئاب

بصاب بعض المرضى بالاكتئاب عند محاولة تخفيف أوزانهم وهو من الأسباب الرئيسة لفشلهم . في مثل هؤلاء الأشخاص قد يكون اللجوء إلى الأكل هو الأسلوب الوحيد للتغلب على نزعاتهم الداخلية . إن جدوى العقاقير المضادة للاكتئاب مشكوك فيها .

### الوسائل المساعدة في العلاج

#### التحولات السلوكية :

النظرية السيكلولوجية تقول أن بعض الأشخاص السبان قد فقدوا عاداتهم الغذائية الطبيعية بتناولهم الغذاء بأسلوب غير ملائم وذلك نتيجة للترجمة الخاطئة للمؤشرات والأشعارات التي تستهل أو تتحكم في ذلك السلوك . إن الالتزام بغذاء يحتوي على كالوريات قليلة يمكن مساندته إذا أمكن اقناع المريض بتغيير أسلوبه في الأكل - مثل التقيد بالأكل في أوقات معينة والجلوس على مائدة الطعام واستعمال أدوات الأكل كالسكاكين .



### أنذية التخصيس :

لقد انتشرت هذه الأنذية انتشاراً واسعاً تجارياً وفي أقسام المستشفيات على حد سواء ومن فضائلها أنها بعيدة من البيئة الطبية وتعطي الوقت الكافي للشرح والنقاش وتفهيم مشاكل المريض ومؤازرته ومتابعته بطريقة منتظمة . يجد بعض المرضى أن الحفاظ المادي والتنافسي مفيد ونافع .  
العلاج الموضوعي :

هنالك بعض الطرق المتاحة والتي يعتقد أنها تخفض الدهون في أماكن محددة من الجسم ولكن مدى فاعليتها لم يبرهن بعد .

### العقاقير

توجد عدة عقاقير كابتة للشهية ونادراً ما تؤدي إلى الإدمان ومفعولها قصير الأمد (٤ - ٦ أسابيع) وبالرغم من أنها قد تكون مفيدة عند بدء تعاطي الغذاء الذي يخفف الوزن إلا أن مميزاتها العامة مشكوك فيها والكايب نفسه لا يعطيها لمرضاة .

### الإجراءات الميكانيكية والجراحية

في حالات السمنة المفرطة المقاومة للعلاج يمكن التفكير في اتباع أساليب أكثر صرامة .

### ربط الفك بالسلك

تحمز الأسنان بعضها ببعض بواسطة جبيرة أسنان dental splint حتى لا يستطيع المريض أن يتناول غير الطعام السائل - وبالطبع يجب كبت الكمية التي يتناولها المريض . الانتكاس بعد إزالة الجبيرة عادي ولكن يمكن الاستفادة من اتباع بعض الأساليب السلوكية .

### جراحة الأمعاء

العديد من العمليات الجراحية صممت لجعل الأكل يتجاوز أجزاء الأمعاء الدقيقة التي تجري فيها عملية الامتصاص وبالرغم من هذا الهدف فالتائج التي



تكتسب ليست ناتجة عن سوء الامتصاص بل من ضعف القدرة على الأكل ، أما النتائج من حيث انخفاض الوزن فهي ممتازة ولكن معدلات المراضة Morbidity والوفيات عالية . لقد تم تطوير العمليات التي تخفض من حجم المعدة كالثبيث بالزرة ويبدو أنها ناجحة وآمنة كعمليات تحويلية .

#### المتابعة

ماعدا الإجراءات الجراحية الكبيرة فإن النتائج بعيدة المدى لكل أنواع الريجيم لتخفيف الوزن هزيلة للغاية - ونسبة النجاح المتوقعة في مثل هذه الحالات لا تتجاوز الـ ٥٪ عادة ومن العوامل المثبطة للشخص المشرف على العلاج هي النسبة العالية من الذين يكفون عن العلاج .

#### الاستنتاجات

إننا في حوجة ماسة لأساليب أكثر جودة لمساعدة السمان ولكن في هذه الأثناء يجب أن نحاول الاستفادة من فهمنا المتزايد تدريجيا عن أيض وسيكولوجية السمنة ، ولهذا يمكن أن نوفر على المرضى استعمال عقاقير لا جدوى منها وأغذية معقدة وباهظة الثمن وتوقعات غير طبيعية وغير منطقية كما أن الجراحة لا تخلو من المخاطر . ومن جهة أخرى يمكن استغلال وتطوير الأساليب العديدة البديلة المتاحة لصالح المرضى .





## قراءة أخرى

- A Report of the Royal College of Physicians (1983) Obesity. *Journal of the Royal College of Physicians* 17 (1), 5.
- Garrow J.S. (1981) *Treat Obesity seriously*. Churchill Livingstone, London.
- James W.P.T. (Ed.) (1984) Obesity. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 13 (3), 435.
- Lebow M.D. (1981) *Weight Control: The Behavioural Strategies*. John Wiley, New York.
- Maxwell J.D. *et al.* (1980) *Surgical Management in Obesity*. Academic Press, London.
- Morley J.E. & Levine A.S. (1983) The central control of appetite. *Lancet* i, 398.
- Munrow J.F. *et al.* (1980) *The Treatment of Obesity*. MTP Press, Lancaster.







## الفصل السادس

### الغدة الدرقية

تشرحها

الغدة الدرقية تزن ١٥ - ٢٥ جراما وتحتوي على فصين جانبيين ملتصقين التصاقاً وثيقاً بالرغامي trachea ويربطهما برزخ isthmus يمتد إلى حوالي سنتيمترين - تقع حافته العليا تحت الغضروف الحلقى مباشرة وللغدة محفظة capsule مكونة من طبقة اللفافة العميقة الواقعة أمام الرغامي والمركزة على الغضروف الحلقى وهذا الذي يجعل الغدة تتحرك مع الحنجرة أثناء البلع .

أما تركيبها النسيجي فيتكون من فصيصات غير متناسقة تحتوي كل واحدة منها على ٢٠ - ٤٠ من الجريبات follicles . قطر الجريبة أو العنية acinus ٢٠٠ ميكرومتر وهي كرة من الغرواني colloid محاطة بطبقة واحدة من الخلايا ذات الزغبيات microvilli التي تمتد من سطحها الداخلي .

عند تنبيه الغدة تكون الخلايا العننية عمودية وتقل كمية الغرواني ولكن عندما تكون إحدى الجريبات عازلة تصبح الخلايا مسطحة ويتراكم الغرواني . وتحتوي الغدة على خلايا حول الجريبات parafollicular cells أو خلايا «ج» التي تفرز الكلسيتونين .



## فيزيولوجيتها

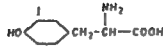
### أيض اليود

الكمية الطبيعية من اليود التي يتعاطاها الإنسان تعادل حوالي ١,٢ ميكرومول (١٥٠ ميكروجرام) في اليوم والكمية التي يفقدها الإنسان ولا يمكن تجنبها نحو ١٠ - ٢٠٪ من ذلك. معدل اليود اللاعضوي في البلازما يقدر بحوالي ٢٥ نانومول في اللتر (٠,٣ ميكروجرام في مائة مليلتر). إن جهاز الدرقية لنقل اليوديد iodide جهاز ذو كفاءة عالية فعادة ٥٠٪ من اليوديد في الدم ينتقل إلى الدرقية مؤديا إلى مدرّج تركيز Concentration Gradient يعادل ٢٥ إلى عدة مئات من المرات. أما الطريقة التي يتسنى بها ذلك فغير مفهومة. لكن جهاز النقل إلى داخل الخلايا العينية تشارك فيه أيسونات من ذات أحادي التكافؤ monovalent.

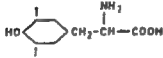
### إنتاج هرمونات الدرقية

بعد انتقال اليوديد إلى داخل الخلية يتأكسد إلى اليود مباشرة ثم يلتصق بالتيروزين Tyrosine الموجود في جزيء البروتين الدرقي Thyroprotein molecule وبذلك يتكون أحادي وثنائي يود التيروسين بالتتابع mono (MIT) and diiodo tyrosine (DIT) (شكل ٦ - ١) ثم تتم عملية صنع هرمونات الدرقية بتقارن أحادي وثنائي يود التيروسين فينتج عن ذلك التيروكسين ت ٤ (T4) أو ثلاث يود التيروكسين (T3) أو ت ٣ والعكس (T3) الذي يتكون بسهولة في الدرقية الجينية ولكنه يصنع مستقبلا بالتبديل الخارجي للتيروكسين T4. ت ٣ المعكوس ومركبات يودية أخرى قد يتم صنعها غير فعالة بيولوجيا. إن مركبات اليود المختلفة تخزن في الغرواني داخل بروتينات ذات وزن جزيئي عالي قبل أن تطلق في الدم بعملية هضم وامتصاص.

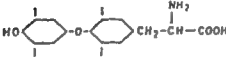




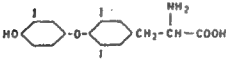
٣ أحادي يود التيروزين



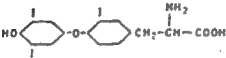
٥, ٣ ثنائي يود التيروزين



٥, ٣ و ٣, ٥ - ل - رباعي يود التيروزين



٥, ٣, ٣ - ل - ثلاثي يود التيروزين



٥, ٣, ٣ - ل - ثلاثي يود التيروزين

شكل ٦ - ١

يوضح هرمونات الدرقية وسوالفها

MIT = ٣ أحادي يود التيروزين

DIT = ٥, ٣ ثنائي يود التيروزين

T<sub>4</sub> = ٥, ٣, ٥, ٣ - ل - رباعي يود التيروزين

T<sub>3</sub> = ٥, ٣, ٣ - ل - ثلاثي يود التيروزين

T<sub>3</sub> = ٥, ٣, ٣ - ل - ثلاثي يود التيروزين

أيض هرمونات الدرقية

٩٠٪ من اليوديد العضوي الذي تفرزه الدرقية في الدم يتكون من ت ٤ والباقي يتكون من ت ٣. كثير من الأنسجة لها المقدرة على نزع اليود من ت ٤ ليتحول إلى ت ٣ أو ت ٣ المعكوس. أنسجة عديدة خاصة الكبد تمتلك القدرة على نزع اليود وتحويل ت ٤ إلى ت ٣. ٤٠٪ من ت ٤ الذي ينتج يوميا يتحول بهذا الأسلوب. إن نسبة الت ٣ إلى ت ٤ في البلازما ثابتة نسبياً بالرغم من التغيرات التي تطرأ على عمل الدرقية مع بعض الاستثناءات (انظر بعده). بعد إطلاقها بقليل ترتبط هرمونات الدرقية كلية تقريباً ببروتينات البلازما وهي:



الغلوبيولين المقيد للتيروكسين  
قبل الألبومين المقيد للتيروكسين  
الألبومين

يبدو أن اتلاف الهرمونات يتم في أنسجة كثيرة ولكن مصير لب الجزيرة  
العضوي غير معروف. بعض الدت ٤ يفرغ في الصفراء. الأوجه الأخرى لأبيض  
الهرمونين موضحة في جدول ٦ - ١.

جدول ٦ - ١ أبيض الهرمونات الدرقية

| ت ٣       | ت ٤         |  |
|-----------|-------------|--|
| ٢,٧ - ٠,٩ | ١٥٠ - ٥٠    | التركيز في البلازما                          |
| ٠,٣       | ٠,٠٤ - ٠,٠٢ | المجموع الكلي (نانومول في لتر)               |
| ٩٧        | ٩ - ٢٧      | النسبة الثوية للغير مرتبط                    |
| ٣٥        | ١١٠         | الطلاق (بيكامل في لتر)                       |
| ١ يوم     | ٦ أيام      | سرعة التبوذ (في البالغين) (نانومول في اليوم) |
|           |             | العمر النصف في البلازما                      |
|           |             | الاتصاق بروتينات البلازما                    |
| ٨٠ - ٧٥ % | ٧٠ %        | بالغلوبيولين اللاصق للتيروكسين TBG           |
| ١٠ %      | ٢٠ %        | بقبل الألبومين اللاصق للتيروكسين TBPA        |
| ١٥ - ١٠ % | ١٥ - ١٠ %   | بالألبومين Albumin                           |

\* هذه المعايير موضحة في تقارير الكيمياء السريرية، الذي المين تقريبي ويختلف من مختبر لآخر.

### وظيفة الهرمونات الدرقية

ربما يكون جزء من الهرمون الغير مرتبط بالنروتين هو الذي يتوازن مع  
الأنسجة. الهرمون الطليق يدخل الخلايا ويلتصق بالمستقبلات الموجودة على النواة



مؤدياً إلى بدء وزيادة في إنتاج بروتينات معينة. المفعول الاجمالي الأساسي هو تنبيه عملية توليد الحرارة Calorigenesis كما تحدث بعض التأثيرات الأخرى على النمو ووظيفة الدماغ مثلاً. عند مقارنة الجرعات ت ٣ وت ٤ القموية على أساس الوزن نجد أن قوة فاعلية ت ٣ خمس أضعاف فاعلية ت ٤. يبدو أن ت ٣ هو مبعث كل الوظائف الهرمونية الدرقية تقريباً وأن ت ٤ موجود كطليعة هرمون ومازل الغموض غيباً على هذا الزعم. بعض خلايا النخامي الموجهة للدرقية تحتوي على أنزيمات نزع اليود فيتحول بداخلها ت ٤ إلى ت ٣. بالرغم من ذلك نجد أن تعاطي ت ٤ قموياً أكثر قوة من ت ٣ في كبت الهرمون منه الدرقية ماعداً ذلك فإن تعاطي كلا الهرمونين يؤدي إلى نفس التأثير النوعي.

### التحكم في وظيفة الدرقية

إن عمل الدرقية لا يعتمد على عوامل غذائية إلا في حالة اليود فزيادة اليود الغذائي تزيد من حدوث فرط الدرقية ولكنه قد يؤدي في بعض الحالات النادرة إلى قصور الدرقية. كما أن عوز اليود يقود إلى الإصابة بالدراق الذي ليس له أهمية اكلينيكية في المملكة المتحدة حالياً. يفرز الوطاء الهرمون المطلق للهرمون منه الدرقية (TRH) ولكن العوامل التي تتحكم في ذلك مازالت مبهمة. الهرمون مطلق الهرمون منه الدرقية ينبه إطلاق الهرمون منه الدرقية (TSH) من النخامي الأمامية. الهرمونات الدرقية - خاصة ت ٤ - التي تدور في الدم تنظم إفراز الهرمون منه الدرقية.

### اختبارات الدرقية

لا يوجد اختبار منفرد يمكن الاستغناء به عن كل الاختبارات الأخرى. من الضروري استعمال الاختبارات الملائمة للحالات المختلفة وتوجد خمسة أنواع من الاختبارات:

- الهرمونات الدائرة في الدم.
- وظيفة الغدة الدرقية.



- عمل الأنسجة .
- الضدات الذاتية للدرقية .
- اختبارات دينمية .

## الهرمونات الدائرة في الدم

### التيروكسين

من أهم الاختبارات المألوفة حالياً لتقييم الوظيفة هو القياس الكلي للتيروكسين في البلازما . ولكن الأساليب المتبعة صارت متغيرة بسرعة فائقة وقد تحمل عليها أساليب أخرى . معدل التيروكسين الطبيعي يقدر بحوالي ٥٠ - ١٥٠ نانومول في اللتر (٤ - ١٢ ميكروجرام في كل ١٠٠ مليلتر) يمكن إجراء المقايسة باستعمال مستحضرات مصنعة تجارياً أو باستعمال مواد محلية وهي تعتمد على الارتباط البروتيني التنافسي competitive protein binding أو المقايسة المناعية . إن مقايسة ت ٤ ذات دقة معقولة وتصلح كاختبار تقصي . ولكنها تتأثر بعوامل مختلفة . فمعدل ت ٤ الكلي قد ينخفض نتيجة لاستعمال بعض العقاقير كالفينيتازين والفينيتوين والسالييلات والتولوناميد . كما أن معدلات ت ٤ الكلي انعكاس لمعدلات البروتينات الرابطة في الدم لذلك فإنها قد تؤدي إلى نتائج مضللة عالية أو منخفضة . تزداد معدلات البروتينات الرابطة أثناء الحمل وبالإستروجين (موانع الحمل الفموية) وبالكلوفيربات والبيرفينازون وتنخفض باستعمال الأندروجينات والاستيرويدات الابتنائية والكورتيكوستيرويدات أو نتيجة لنقص وليدي .

يمكن التعويض عن التغيرات التي تطرأ على معدلات البروتينات الرابطة بأخذ نسبة معدل ت ٤ للقدرة الرابطة للهرمون الدرقي في بلازما المريض . كان ينجز هذا عن طريق ما يسمى «باختبار القبط uptake test» ولكن هذا الأسلوب تم استبداله بقياس معدل ت ٤ السطليق . بعض المختبرات تحدد معدل الغلوبولين الرابط للتيروكسين وتنسب معدل ت ٤ إليه (ت ٤ / الغلوبولين الرابط للتيروكسين T4 / TBG ratio) .



## التبروكسين الطليق

يمكن قياس تبروكسين البلازما الغير مرتبط قياساً مباشراً. عدة مستحضرات تجارية متوفرة الآن تعطي نتائج متقاربة. هذه المقايسة مثالية نظرياً لأنها تقيس جزءاً صغيراً من الهرمون الكلي ولهذا الجزء الصغير تأثير مباشر على الأنسجة ويتفادى مشاكل التغيرات التي تطرأ على الارتباط وتستعمل استعمالاً واسعاً ولكن حتى الآن لا يعول عليها بدرجة تجعلنا نستغني نهائياً عن مقايسة ت ٤ الكلي.

## ثالث يود التروئين Triiodothyronine

يمكن مقايسة ت ٣ روتينياً. يزعم البعض أنه كاختبار منفرد أفضل من ت ٤ الكلي ولكن هذا الزعم غير مقبول لدى الجميع. قياس ت ٣ يساعد في بعض حالات فرط الدرقية أو إذا تعطلت الغدة (انظر بعده). قياس ت ٣ الطليق ممكن ولكنه ليس متاحاً للاستعمال الروتيني في الوقت الحاضر.

## نسبة ت ٣ إلى ت ٤

إن نسبة ت ٣ إلى ت ٤ في البلازما ثابتة في حالة الأشخاص الأصحاء وفي الغالبية العظمى تقريباً من المرضى المصابين بمرض الدرقية لذا يمكن استعمال قياس أي واحد منهما للتقييم. في بعض الأحيان قد يكون معدل الت ٣ مرتفعاً ويعاني المريض من فرط الدرقية بينما يبقى معدل الت ٤ طبيعياً (T<sub>3</sub> - thyrotoxicosis) لذا فإن قياس الت ٣ وحده الذي يؤكد التشخيص. كما يتضح أنه في حالة ضعف وظيفة الدرقية تميل الغدة إلى إفراز الت ٣ وبكميات أكبر من ت ٤ ويعتبر هذا التحول نوعاً من التعويض للاستفادة القصوى من اليود وإنتاج الهرمون. قد يحدث ذلك في الغدد بعد إزالة جزء منها أو بعد العلاج باليود المشع أو في حالة التهاب الدرقية أو نقص اليود. في هذه الحالات تكون معدلات الت ٤ أقل مما توحى به حالة المريض وتحافظ الدرقية على تأثيرها على النسيج بواسطة المعدلات العالية من الت ٣ نسبياً.



## التيروتروفين TSH (الهرمون موجه الدرقية)

قياس تيروتروفين البلازما متوفر الآن بنطاق واسع . المعدل العالي للتيروتروفين مفيد لتشيت تشخيص القصور الدرقي الأولي . كبت الارتفاع في معدل التيروتروفين لمعدله الطبيعي يمكن الاستفادة منه في مراقبة وضبط علاج ت ٤ الاستبدالي . يقاس التيروتروفين في اختبار الهرمون المطلق للتيروتروفين TRH (انظر ص ١٠٩) . لا يعمل على مقاييسات التيروتروفين السائدة الآن عندما تكون معدلاته متدنية ولا جدوى منها في تشخيص فرط الدرقية . يزعم البعض أن المقاييسات الحديثة تمتد إلى قياس المعدلات المتدنية ، حتى أصبح بالإمكان قياس معدلات التيروتروفين الذي يكبت في حالات فرط الدرقية إلى معدلات دون المعدلات الطبيعية . إذا تأكد ذلك تصبح هذه المقاييسات امتداداً مفيداً لمجالات اختبارات الوظائف الدرقية السائدة ، وقد تحل محل بعض منها في الممارسات الروتينية .

### اختيار المقاييسات في الممارسات الاكلينيكية

إجراء جميع المقاييسات المتاحة لكل أمراض الدرقية المشتبه فيها بعد إسرائافاً لا يمرر له بالإضافة لعدم جدواه . تخضع جميع الأساليب إلى تغيير وتبديل مطرد وقد تصبح كل الخطط المتبعة حالياً بالية بعد وقت وجيز . يجب أن يكون الطبيب ملماً بموقف كل الاختبارات المتاحة الآن ويوظفها توظيفاً اقتصادياً ويتابع ملائمتها .

### نشاط الغدة الدرقية

إن الأسلوب المباشر الوحيد لدراسة وظيفة الغدة الدرقية هو قياس الطريقة التي تعامل بها النظائر المشعة . الاختبار التقليدي هو قياس امتصاص اليود المشع ١٣١ داخل الغدة بعد مضي ٢٤ ساعة من تناول جرعة فموية من اليود المشع وكذلك دراسة تحوله داخل الغدة أثناء الأيام القليلة التالية . كما يمكن استعمال نظائر اليود المشعة ذات العمر النصفي القصير لتقييم امتصاصها على مدى فترات تتراوح بين ٢ و ٨ ساعات .

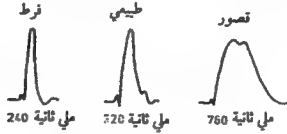


## تفريس الدرقية Thyroid Scanning

يمكن الاستفادة من إعطاء التكنسيوم ( $Tc^{99}$ ) أو اليود المشع بجرعات أكبر في تسجيل تفريسة الدرقية thyroid scan وقد يكون مفيداً في توضيح المعالم الحقيقية لشكل الغدة ومستوى وظائف الغدومات adenomas وإظهار النسيج الدرقية المتبذة ectopic أو النخائل metastases.

### الوظائف النسجية

نظرياً الطريقة المثل لتقييم وظيفة الدرقية هو تحديد إذا ما كانت النسيج المعتمدة على هرمون الدرقية تعمل بشكل طبيعي. إن الاختبار الكلاسيكي المعروف بمعدل الاستقلاب الأساسي كان محاولة في هذا الاتجاه ولكن تخلف عنه لتكلفته وعدم معوليته unreliability والبديل عن ذلك هو توقيت المنعكس reflex timing الذي يشير إلى أن سرعة المنعكسات الوترية tendon reflexes خاصة في الطور الارتخائي relaxation phase مرتبطة بمستوى هرمونات الدرقية أي أن المنعكسات سريعة في حالات فرط الدرقية وبطيئة في حالات قصور الدرقية ويمكن تسجيل نفضة الكاحل ankle jerk (شكل ٦ - ٢) ولكن الطريقة المتبعة ليست دقيقة.



شكل ٦ - ٢

التسجيل المثالي للتصوير الضوئي لحركات القدم عند أحداث منعكس العرقوب. التوقيت بالتوازي يبدأ من لحظة ارتطام مطرقة الوتر إلى نصف الارتخاء.



## الضدات الذاتية الدرقية

### Thyroid autoantibodies

أكثر هذه الاختبارات رواجاً تلك التي تكشف عن ضدات الجسيمات الصغرى microsomal و ضدات الغلوبولين الدرقي . يجب إجراء كلا الاختبارين لأن الترابط بينها ضعيف والنتيجة الايجابية لأي منها مفيدة . ترصد النتائج في شكل عيار تخفيف dilution titre . التفاعل الايجابي بمعدل ١ / ٥٠٠٠ تقريباً يعتبر عياراً متوسطاً . وما فوق ذلك يعتبر عياراً عالياً . هذه الحدود عشوائية ولكنها مفيدة عملياً .

في الغالبية العظمى من الأصحاء لا يمكن الكشف عن وجود هذه الضدات ولكن العبارات المتدنية تصبح شائعة بعد منتصف العمر . أحد الضدات يظهر في جميع المرضى المصابين بالدراق اللمفي الغداني (lymphadenoid) . تقريباً - خاصة ضدات الجسيمات الصغرى ويظهر كلا الضدين في أغلب المرضى وبمعايير عالية . في أمراض الدرقية الأخرى نجد الضدات بتواتر منخفض وعبارات متدنية . كما نجد الضدات في أغلب المرضى الذين يعانون من قصور الدرقية بدون دراق ونجدها في المرضى الذين يعانون من دراق منتشر مصحوب بفرط الدرقية .

إن قياس الضدات الذاتية مفيد في تشخيص الدراق اللمفي الغداني ولكن من العسير أن نحدد دور الضدات الذاتية في التعامل مع الأمراض الدرقية عامة .

### الغلوبولينات المناعية المنشطة للدرقية

#### Thyroid Stimulating Immunoglobulins

هذه الغلوبولينات تتفاعل مع وتنبه مستقبلات التيروتروفين (على سطح الخلية) ويشمل هذا التعبير المواد التي كانت توصف سابقاً بمنبه الدرقية ذي المفعول طويل الأمد (LATS) والمنشط الصائت الخاص بالدرقية (LATS Protector) . إن تحليل هذه المواد ليس متوفراً وجدواها في الممارسات السريرية غير



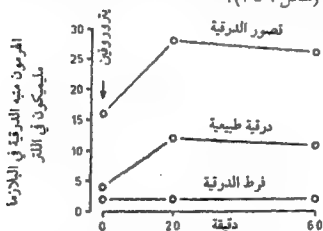
مؤكدة. ودورها في أمراض pathogenesis فرط الدرقية سيتم نقاشه في صفحة

### الاختبارات الدينية

أصبح توظيف الاختبارات القديمة مثل تنبيه التروتروين وكبت الت ٣ وشحن اليود نادراً ولكن الهرمون المطلق للتروتروين TRH مفيد.

### اختبار الهرمون المطلق للتروتروين TRH test

يحقن الهرمون الاصطناعي المطلق للتروتروين في الوريد ببطء بمعدل ٢٠٠ ميكروجرام للشخص البالغ. ويقاس مقدار التروتروين في البلازما قبل الحقن وبعد ٢٠ و ٦٠ دقيقة بعد الحقن. تزول استجابة التروتروين في حالات فرط الدرقية وفي أغلب المرضى سوى الدرقية euthyroid الذين يعانون من مرض العين الدرقي فلا يرتفع معدل التروتروين. أما في حالات قصور الدرقية نجد أن الاستجابة مبالغ فيها (شكل ٦ - ٣).



شكل ٦ - ٣

الاستجابة المثالية للهرمون منبه الدرقية في البلازما بعد حقن ٢٠٠ ميكروجرام من الهرمون مطلق التروتروين وريدياً.



## أمراض الدرقية

باستثناء السكري والعقم فإن مرض الدرقية بلاشك أكثر أنواع الأمراض الصبائية حدوثاً ويبدو أن هنالك عاملاً وراثياً. فحوالي ٥٠٪ من المرضى يؤكدون وجود المرض الدرقي في أسرهم أيا كان نوعه. إن أمراض الدرقية أكثر شيوعاً بين النساء مقارنة بالرجال بنسبة ٤ : ١ لفرط الدرقية و ١٠ - ١ لقصور الدرقية. الأمراض الدرقية تصيب كل الأعمار مع تكثر فرط الدرقية في سن البلوغ وقصور الدرقية في الشيخوخة.

### الدراق Gôitre

الدراق (تضخم الغدة الدرقية) لا يعني بالضرورة اعتلالاً في وظيفة الدرقية وعدمه لا يعني عدم اعتلال وظيفة الدرقية.

### فحص الغدة الدرقية

إن حجم الغدة الظاهر يعتمد على طول وشكل عنق المريض وعلى مدى بدائه إذا ما نظر إليها نظرة عابرة ولكن الفحص الدقيق للغدة من الأمام أثناء البلع يعطي انطباعاً صحيحاً عن حجمها. ويجب جس palpation الغدة من أمام ومن خلف المريض والجلس الخلفي عادة ما يكون أكثر توضيحاً. توضع اليدين حول العنق من الخلف ويكون إبهاما اليدين خلف العنق وتلتقي أنامل الأصابع أمام العنق فوق الحنجرة. يتم تحديد البرزخ أولاً ثم الفصين الجانبيين ويطلب من المريض أن يبلع مع قليل من الماء إذا كان ضرورياً، ويتم البلع أثناء جس الغدة. لا بد وأن تتحرك الغدة مع الحنجرة أثناء البلع وهذا يساعد على التفريق بين الغدة وأي أجزاء أخرى. عندما تكون العضلات القصية الحشائية ضخمة يصعب تلمس الفصين الجانبيين وقد يكون مفيداً ضغط الإبهام وأنامل الأصابع على جانبي العضلة.

يجب ملاحظة حجم وشكل ووضع الغدة، ويجب تحديد لزوجتها وتناسقها



وحركتها وارتباطها بالأجزاء المتعلقة بها . كما يجب تحديد حافتها السفلى للتأكد من عدم امتدادها خلف القص ويمكن سماع نفخة انقباضية systolic murmur مستمرة على الدراق . وجودها يشير إلى ازدياد جريان الدم واحتمال فرط الدرقية . يمكن التمييز بين اللغظ bruit المنقول من العصيدة السباتية carotid atheroma والمنقول من الصمام الأورتي بعد تحديد موضعه .

#### استقصاءات أخرى للدراق

صور الأشعة العادية ستكشف عن أي امتداد للغدة خلف القص أو عن وجود ضغط رغامي ويمكن تحديد نوع الدراق صلباً أو كيسياً بواسطة الجهاز فائق الصوت ultrasound . كما يتحدد موضع نشاطه بالتفريس النظائري وقد يظهر تنظير الخنجر شلل الحبال الصوتية . ترشف الكيسات لفحص الخلايا أملاً في تفادي العمليات الجراحية . في بعض المراكز العلاجية تؤخذ الخزعة من الدرقية بالإبرة فإذا أثبت الفحص أنها حميدة لا تجري العملية الجراحية . البعض الآخر يعتبر أن نسيجة الدرقية متفاوتة مما يبطل التعويل على هذا الأسلوب الاستقصائي .

### أنواع الدراق

#### الدراق الفيزيولوجي

الغدة قابلة للتضخم أثناء فترة البلوغ وأثناء الحمل وفي بعض الأحيان يكون التضخم كافياً لإثارة قلق المريض بالرغم من أن الدراق في هذه الحالة عادة ما يكون متوسط الحجم فقط وهورقيق وناعم ومتناسق، ولا يحتاج إلى علاج شريطة أن يكون المريض سوي الدرقية وعادة ما تعود الغدة إلى حجمها الطبيعي .

#### الدراق البسيط Simple goitre

في بعض الأحيان يدعى الدراق البسيط بالدراق الفرادي أو المنتشر أو



الغرواني sporadic, diffuse or colloid goitre التضخم المتوازن الخفيف أو المتوسط عادي خاصة عند النساء. فالمرضى في هذه الحالات سويو الدرقية ولا يعانون من نقص في اليود. وبدوم الدراق لسنين كثيرة وقد يصبح عديد العقيدات multinodular والانتثار في هذه الحالات مهم prognosis is uncertain. ومن غير المحتمل تحول الدراق إلى أورام ولكنه قد يتطور إلى فرط الدرقية. سبببات الدراق البسيط غير معروفة. قد ينصح بالعلاج بالتيروكسين في بعض الأحيان ولكن يبدو أنه غير فعال. واللجوء إلى عملية جراحية قد يكون ضرورياً إذا أصبح الدراق ضخماً.

#### نقص اليود

في بعض الأماكن البعيدة عن البحر تقل كمية اليود في الأرض لدرجة حدوث نقص اليود في مجموعات منفصلة تآكل الغذاء الذي ينتج محلياً. عندما تقل كمية اليود اليومية في الطعام عن ٤٠٠ مليمول (٥٠ ميكروجرام) فإن الدراق التعويضي يظهر في نسبة هائلة من السكان وقد يصير الدراق عديد العقيدات مستقبلاً. وفي بعض الأماكن قد نجد عاملاً وراثياً. فهؤلاء الأشخاص سويو الدرقية ولكن قد يعاني أطفالهم من القدامة cretinism. إن إضافة اليود للغذاء فعال ولكنه قد يزيد من حدوث فرط الدرقية. ليست هنالك معلومات بيئية حديثة ولكن ربما لا نجد الدراق الناتج عن نقص اليود في المملكة المتحدة حالياً ولا يضاف اليوديد إلى ملح الطعام في هذه البلدان.

#### الدراق الأنسامي الدرقي Thyrotoxic Goitre

انظر بعده تحت فرط الدرقية ص ١١٨.

#### عيوب الأنزيمات Enzyme defects

هنالك عدة عيوب كيميحيوية في الدرقية محددة وراثياً ولكنها نادرة. جميعها تسبب عيوباً في صنع الهرمون (dysshormonogenesis). هنالك دراق وقصور في الدرقية منذ الولادة أو يتطوران أثناء الطفولة. العيوب الكيميائية تتضمن:



— عيب في اصطياد اليوديد (نادر جداً).

— عيب في ربط اليوديد.

— عيب في ربط اليوديد مع صمم عصبي خلقي (متلازمة بندرد) Pendred's syndrome.

— وجود بروتين غير طبيعي في الدورة الدموية يحتوي على اليود.

## الأورام

### أورام حميدة

أكثر أورام الدرقية شيوعاً هي الورم الغدي الحميد benign adenoma الذي ربما يكون كيسياً. وقد تكون الأورام منفردة أو متعددة single or multiple وقد تنشأ في غدة كانت طبيعية أو في أخرى متضخمة والسبب غير معروف. قد تنقسم الأورام إلى عدة أنواع نسيجياً ولكن سريراً يمكن التعرف على نوعين، نوع «ساخن» hot أي نشط ونوع بارد cold ويمكن التمييز بينهما فقط بواسطة التفريغ النظائري المشع لمعرفة إمكانية تركيز النظير في الغدوم فإذا تحقق ذلك يكون قد أفلت نشاط الدرقية من التحكم الفيزيولوجي مؤدياً إلى فرط الدرقية. وارتفاع هرمون الدرقية في الدم يكتب إفراز التيروتروبين لذا يصبح باقي الغدة ساكناً. أما في حالة الغدوم «البارد» يستمر باقي الدرقية في نشاطه الطبيعي. أن تحول الأورام الغدومية الساخنة إلى أورام خبيثة نادر جداً ولكن هنالك جدل حول مدى تحول الغدومات الباردة إلى أورام خبيثة. بناء على المظهر النسيجي وردت معدلات مختلفة ولكن الانطباع الاكلينيكي أن التحول إلى ورم خبيث نادر جداً. الغدومات الكيسية عامة حميدة ولكن للأسف قد تكون خبيثة.

### العلاج

جرت العادة أن يزال الغدوم البارد لتفادي مخاطر الحباثة - مهما كان احتياها بعيداً - خاصة إذا كان متضخماً أو إذا بدرت عليه ملامح مريية. الغدوم الصغير



طويل الأمد والذي لا تصحبه أعراض يمكن علاجه تحفظياً خاصة في حالة المرضى كبار السن. أما إذا كان نمو الغدوم سريعاً أو إذا ظهرت عليه أي خصائص تشير إلى أنه خبيث يجب إزالته. عموماً يجب إزالة أي غدوم بارد نظراً للاحتيال البعيد أنه قد يصبح خبيثاً. يقال أنه إذا كان الغدوم متعدداً multiple فالخاتمة بعيدة الاحتمال ولكن نسيجياً جميعها متعددة وإن لم يتضح ذلك إكلينيكيّاً. يفضل إزالة الغدوم المتعدد كبير الحجم إما لأسباب تجميلية أو لأنه قد يضغط على الأجزاء المجاورة. أما العقيدة الوحيدة الساخنة المسببة لفرط الدرقية يمكن إزالتها ولكن قد تعالج تطبيقياً بالأساليب المعتادة إذا وجدت موانع لإجراء العملية الجراحية.

### أورام خبيثة

سرطان الدرقية الأولي غير مألوف وقد يتسبب في أقل من ٠,٥٠٪ من جميع حالات الموت من السرطان. لكن الأورام الثانوية ليست نادرة وتكتشف عادة عند الفحص الروتيني للجبنة autopsy. كل الأورام الدرقية الخبيثة أورام سرطانية تقريباً.

### الظواهر السريرية

التشخيص المبني يعتمد على الفحص الجسدي. ملامح الدراق التي تثير الشك في أنه خبيث هي:  
شلل الحبال الصوتية.  
التصاقه بالأنسجة المحيطة به.  
النمو السريع في حجمه.  
صلابته.  
أعراض الضغط على الأجزاء المجاورة.  
ثباته Immobility.



كل هذه الظواهر قد تكون خادعة . ولكن الظاهرتين الأوليين يمكن التعرف عليهما كثيراً .

تصنف سرطانات الدرقية بأنها حلمية أو جريبية أو كشمية أو نخاعية :

#### الحلمية : Papillary

هذا هو النوع السائد ، ويحدث في الطفولة ومقتبل العمر ويمتد إلى الغدد اللمفاوية المجاورة regional ولكن استئصاله سهل وإنذاره جيد .

#### الجريبية Follicular

نسبة حدوثها يأتي بعد الحلمية وتظهر في سن متأخرة وقد تنتقل بواسطة الدم . بعد إجراء العملية الجراحية والكبت بالـ 4 يصبح إنذارها معقولاً .

#### الكشمية Anaplastic

هو أقل سرطانات الدرقية انتشاراً ويظهر عادة عند كبار السن وهو ورم خبيث للغاية وتستحيل إزالته جراحياً وإنذاره سيء .

#### النخاعية Medullary

هذا هو أكثر أنواع سرطانات الدرقية ندرة ويظهر عند البالغين الصغار . ويفرز الورم هرمون الكلسيتونين وغيره من الهرمونات الأخرى . المعدل العالي للكلسيتونين في الدم هو المؤشر الحقيقي للورم ولكن لا يسبب تغيرات في كلسيوم البلازما . قد يكون الورم عائلياً ومرتبطةً بأورام صباوية أخرى . وإنذاره معقول .

### العلاج

يتضمن العلاج إزالة الورم جراحياً إذا أمكن ذلك ويصحب الجراحة المداواة بالأشعة لسرطانات الدرقية جيدة التمييز نسبياً relatively well-differentiated وقد تكون لها القدرة على مص اليود وهذا مفيد في العلاج



باستعمال جرعات كبيرة من اليود المشع . تبعاً لذلك يعطي التيروكسين بجرعة كافية لكبت تيروترويين البلازما لمعدلات ضئيلة للغاية ويستمر هذا العلاج لزمّن غير محدد للوقاية من الرجعة recurrence .

### التهاب

• التهاب الدرقية المناعي (داء هاشيموتو، الدراق الغداني اللمفي)  
(Hashimoto's disease, Lymphadenoid goitre)

### الملامح السريرية Clinical Features

التهاب الدرقية المناعي الذاتي يظهر في منتصف العمر في شكل دراق يتضخم تدريجياً وهو صلب متوسط الحجم وتصحب الغدة متناظرة ومؤلمة وموجعة عند اللمس والمريض سوي الدرقية وفي بعض الحالات النادرة قاصر الدرقية أو فارط الدرقية . وقد تثير طبيعة الدراق الشبهة في أنه خبيث . ينكمش الدراق إن لم يتم علاجه ثم تظهر بوادر قصور الدرقية .

### المرضيات Pathology

النسجيات histology متنوعة ولكنها تشتمل على ارتشاح لمفاوي منتشر diffuse lymphocytic infiltration وقفل الجريبات الدرقية والتليف . بعض الخلايا الظهارية epithelial كبيرة الحجم وبها تغيرات حمضية oxyphilic في الهيولى cytoplasm (خلايا اسكانزي) وقد أجريت بعض المحاولات للتمييز بين الأنواع المختلفة .

### التشخيص

التشخيص النهائي يعتمد على الفحص النسيجي ، فلا مناص من الحصول على خزعة من الدرقية . في أغلب الأحيان تظهر أضداد الدرقية وبمعيار مرتفع . وجود هذه أضداد العالية في الدم مع الملامح السريرية المميزة يساعد على الوصول إلى التشخيص الافتراضي . إن قبط النظائر قد يكون عالياً أو طبيعياً أو



منخفضاً. في عديد من المرضى يؤدي تناول الثيوسيانات thiocyanate إلى تفرغ بعض اليود المشع من داخل الغدة بعد أن تم امتصاصه.

### العلاج

إذا كانت الغدة ضخمة الحجم قد يكون من الضروري استئصالها. ولكن نسبة للتاريخ الطبيعي للمرض يستحسن عدم الإقدام على هذا الإجراء كلما تسنى ذلك. قد يساعد العلاج بالتيروكسين في الإسراع بانكماش الغدة كما أنه يصبح ضرورياً في حالة قصور الدرقية. أما فرط الدرقية فخير علاج له هو الكاربامازول.

التهاب الدرقية الحبيبي شبه الحاد Subacute granulomatous thyroiditis

(داء دي كيرفان de Quervians disease)

هذا داء غير مألوف ومن المحتمل أن يكون سببه التهاب فيروسي. تصبح الغدة مؤلمة ومرجعة عند اللمس ومتورمة وهناك بعض الأعراض المجموعية systemic الخفيفة ولكن دون تغيير في وظيفة الدرقية. ولا توجد أضداد للدرقية، كما أن المرض ينتهي تلقائياً غير أن العلاج بالكورتيكويدات قد يخفف الألم.

التهاب الدرقية الليفي Fibrous Thyroiditis (داء ريديل Riedel's disease)

هذا داء نادر جداً ومسبباته غير معروفة وهو يؤدي إلى تليف شديد في الغدة بسبب أعراض ضغط على الأجزاء المجاورة. صلابة الغدة توحى بالخباثة ولكنه داء حميد.

التهاب الدرقية المقيح Pyogenic thyroiditis

قد يكون نتيجة لخمج يسببه أي ميكروب مقيح ولكن مضاعفاته نادرة حتى في حالة الانتان الدموي septicaemia الشديد.



## فرط الدرقية

هي الحالة التي يزداد فيها مفعول هرمونات الدرقية على الأنسجة . درجاتها الخفيفة لا تتعدى أن تكون إنحرافاً عن الحالات الطبيعية . في مثل هذه الحالات يصبح الخط الفاصل بين الدرقية السوية وفرط الدرقية خطأ وهمياً . أما في الحالات الصارمة فمن المؤكد ظهور الملامح المرضية المميزة وليس هنالك سبب وجيه لاستعمال تعبير «أنسجام درقي» ليعني أي شيء آخر غير «فرط الدرقية» . يمكن أن نطلق التعبير «داء غريفز Graves' disease» على فرط الدرقية المصحوب بدراق منتشر خاصة إذا تزامن معه داء العين الدرقي .

## اللامح السريرية

اللامح واضحة في بعض المرضى الذين يعانون من فرط الدرقية لدرجة الوصول إلى التشخيص بلمحة من البصر ولكن هنالك أشكال عديدة ومتنوعة وقد يكون الداء خفياً cryptic . كما أن تأثير نفس الدرجة من الزيادة الكيميائية في نشاط الدرقية على الأجهزة المختلفة يختلف من مريض لمريض آخر بدرجة تدعو إلى الدهشة .

## الأعراض

قد تكون بداية المرض على مدى عدة أسابيع أو قد تكون خاتلة insidious وأبرز الأعراض هي العصبية، العرق، الخفقان، والقئور ونقصان الوزن بالرغم من جودة الشهية .

ومن الأعراض الأخرى عدم تحمل الحرارة والرعاش والأرق والإسهال وصعوبة التنفس . وقد يلاحظ المريض تغيرات في العين وورم في العنق . يشكو المرضى كبار السن بشكل خاص من الإنهاك وأعراض اعتلال القلب والدورة الدموية .



## الفحص الجسدي Physical Examination

الصورة السريرية الكاملة لفرط الدرقية لافتة للنظر فالمرضى نحيف، مفرط في اليقظة، قلق. حركاته سريعة ومندفعة، والعيون مفتوحة وواسعة (ما يسمى ببريق الانسجام الدرقي) والعنق ممتلئ والجلد ذو ملمس ناعم ومحمّر ودافئ ومغطى بالعرق والنبض سريع وضغط النبض مرتفع pulse pressure. ومع ذلك فالملامح متشعبة. ومن الصعب أن تشكل صورة سريرية يمكن الاعتماد عليها في كل الأحوال. وتوجد حالات شاذة عديدة، فمثلاً قد تزداد الشهية لدرجة أن وزن الجسم يبقى كما هو أو قد يزداد أيضاً. قد لا تكون هناك تغييرات في العين خاصة عند كبار السن وقد تكون التغييرات في الحالة العقلية متطورة لدرجة أنها قد تؤدي إلى الذهان psychosis مما يحتم على الطبيب إدخال المريض في المستشفى العقلي. وقد يكون الإسهال شديداً لدرجة أنه يكون الملح الأماسي مما قد يوحى بالتهاب القولون، ويمكن لمس الطوخال ولكن بصعوبة.

العنق: بعض التضخم في الدرقية موجود في كل الحالات تقريباً وبعضهم يقول أنه موجود دائماً. والفرق بين الاثنين يعتمد على تعريف الحد الأعلى لحجم الدرقية. وبالتأكيد فإن التضخم عند كبار السن قد يكون ضئيلاً جداً. التضخم المميز هو أن يكون تضخماً عاماً متناظراً وفي حالات كثيرة تكون الغدة عقيدية modular تحتوي على غُدوم (ورم غدومي adenoma) كما أن وجود لغط bruit على الغدة دليل يؤكد فرط الدرقية.

الجهاز العصبي: بعض المرضى يبدون رغبتهم في زيادة نشاطهم ولكن الآخرين يشكون من ضعف معين في بعض العضلات. وقد يكون هنالك اعتلال عضلي داني proximal myopathy وضُمور wasting خاصة في حزام الكتف- shoul- der girdle وعادة ما يلاحظ الرعاش الدقيق fine tremor في الأيدي الممدودة وقد يكون الرعاش كبيراً gross ومعوّقاً disabling. وقد يعاني المريض من الكنع athetosis وتصبح المنعكسات الوترية رشيقة وسريعة حتى بعد صدمة خفيفة وتقل سرعة حركة العضلات إلى الازدياد.



الجهاز القلبي الوعائي : قد تصل سرعة النبض إلى ١٢٠ في الدقيقة إذا كان المريض جالساً وقد ترتفع إلى أعلى من ذلك كما أن النبض أثناء النوم مرتفع عادة . وتصيح ضربات القلب apex beat قوية لتحافظ على الدورة الدموية المفرطة في الدينامية وقد تسمع نفخة انقباضية نتيجة لزيادة سرعة جريان الدم . وإن لم يحدث هبوط في القلب يبقى حجم القلب طبيعياً بالفحص السريري وبالأشعة وتخطيط كهربائية القلب Electrocardiography .

في بعض الأحيان خاصة عند كبار السن قد تحدث تغيرات خطيرة أهمها الرجفان الأذيني auricular fibrillation . وهو نفس الرجفان من كل نواحيه كالذي ينتج عن أسباب أخرى . غير أنه قد يعود إلى النظم الجيبي Sinus rhythm إذا تم التحكم على الدرقية وقد يحدث قصور القلب الاحتقاني الذي ربما يكون الملمح الوحيد لفرط الدرقية فيسبب ارتباكاً شديداً في التشخيص . ومن المحتمل أن يكون السبب في زيادة حدوث التغيرات القلبية الوعائية عند كبار السن مرض القلب الاقفاقي ischaemic heart disease الذي يترافق مع فرط الدرقية .

انسام درقي ت ٣ T3 Thyroloxicosis : يطلق هذا التعبير على النسبة الضئيلة من المرضى (٢٪؟) الذين يعانون من فرط الدرقية بالرغم من وجود معدل طبيعي للدت ٤ في البلازما مع ارتفاع معدل الدت ٣ . من الضروري أن نؤكد هنا أن الملامح السريرية العامة لا تتغير سواء كان السبب فرطاً في هرمون ت ٣ أو ت ٤ وتنصب أهمية هذه الحالة على تفسير نتائج الاختبارات .

العاصفة الدرقية Thyroid storm (ندبة انسام الدرقية Thyrotoxic crisis) : هذه الحالة النادرة تعني الاستفحال الفادح المفاجيء لفرط الدرقية الصارم gross exacerbation of severe hyperthyroidism فيصبح المريض قلقاً ثم يصبح مسبوتاً جزئياً semicomatose وترتفع سرعة النبض إلى ١٥٠ - ٢٠٠ في الدقيقة وترتفع حرارة الجسم إلى ٣٩ درجة مئوية أو أكثر . يلي ذلك قصور القلب والموت . فالتعلاج السريع يصبح إلزامياً وملحاً . إن العاصفة الدرقية تحدث عادة عند المرضى المهملين وهم يعانون من مرض واضح أو بعد الإزالة الجزئية للدرقية



دون التأكد من أن الدرقية أصبحت سوية قبل إجراء الجراحة ويحتمل أن يكون السبب في ذلك هو تسرب كمية أخرى من هرمون الدرقية إلى الدم . لذا فإن الإصابة بالعاصفة الدرقية تمثل قصوراً في العلاج .

### المرضيّات

إن نسيجات الغدة الدرقية في حالة فرط الدرقية متغيرة فالعنبيات acini تحتوي على كمية قليلة من المادة الغروانية colloid والخلايا الظهارية epithelial طويلة ومزاحة . وتزداد الوعائية vascularity مع ارتشاح لمفاوي lymphocytic infiltration وقد يظهر تكاثر في الأنسجة الليفية . إذا وجد غُدوم نشط مفرط في النشاط قد تتخذ نسيجته أياً من الأنماط المختلفة ولكن ما تبقى من الغدة يكون عاطلاً .

### السيّيات

كثير من الشكوك مازالت تحوم حول سببات فرط الدرقية ولكن حدوثه يعني أن إفراز الهرمون أصبح لا يعتمد على التروترويين . إن كان هناك التهاب في الغدة فبداهي أن يحدث تكسر نسيجي وبالتالي انطلاق الهرمون من الدرقية . في حالة الغُدوم تكون الأنسجة غير مكتملة كيميحيوياً بمعنى أن الغدة تصنع الهرمون ولكن التحكم الطبيعي مفقود . في النوع السائد من فرط الدرقية أي داء غريفز حيث الفسوط النسيجي الغدي منتشر من المحتمل وجود عامل ما ينشط الأنسجة . ويحتمل أن تحتوي بلازما جميع المرضى الذين يعانون من داء غريفز على الغلوبولين المناعي المنشط للدرقية TSI (انظر قبله) . العوامل التي تتحكم في صنع الـ TSI غير معروفة ولكن في حالات داء غريفز التي لم يتم علاجها يصبح الجهاز مستديماً ذاتياً بدليل أنه في ٥٠% من مرضى غريفز الذين يعالجون بالعقاقير المضادة للدرقية لا يزال الـ TSI متواجداً في البلازما . أما في الذين أجريت لهم عملية الاستئصال الجزئي للدرقية ينخفض المعدل إلى ١٥% .

في كثير من المرضى يظهر التقصي في تاريخ العائلة وجود أمراض درقية بين



أفرادها أو وجود اضطرابات المناعة الذاتية كفقر الدم الويلس . إن تنميط هـ ل - أ  
HL-A typing يظهر زيادة في انتشار مواضع أ ١ ، ب ٨ . در ٣ ، دو ٣ ، BS. A1.  
DR3, DW3 . أما العنصر الجيني للسببيات قد يحدث عن طريق القابلية الموروثة  
لإنتاج TSI .

### العوامل البيئية

إن العامل الوحيد الذي يسبب فرط الدرقية هو إضافة اليود في المناطق التي  
تعاني من نقص اليود ولكن هذا التأثير ضعيف . هنالك شعور بأن فرط الدرقية  
قد ينجم من الانفعالات النفسية أو الاجهاد العضلي المفرط ولكنه شعور بلا  
دليل .

العقار الوحيد الذي يؤدي إلى فرط الدرقية هو الأميدارون الذي يحتوي  
على اليود وهو عقار مضاد لاضطرابات نظم القلب . عموماً يرتفع معدل ت ٤ في  
بلازما المرضى الذين يعالجون بالأميدارون ويصبح ٢٪ منهم مفرطي الدرقية  
ونسبة مساوية لهم يصبحون قاصري الدرقية .

### التشخيص

يمكن الوصول إلى تشخيص سريري سليم فيما لا يقل عن ٨٠٪ من  
حالات فرط الدرقية ولكن من الصعب القول كيف يمكن الوصول إلى ذلك .  
أجريت محاولات لوضع مؤشرات تشخيصية diagnostic indices بالجمع الحسابي  
لكل النقاط التي تسجل للمامح فرط الدرقية ولكن هذا الأسلوب لم يكلل بالنجاح  
ولم يتم تبني أي من هذه المجموعات التشخيصية . وأفضل مرشد للتشخيص السليم  
يكن في تاريخ المرض والنظر العام للمريض وسلوكه وعنقه وعينه والجهاز  
القلبي الوعائي . ومن الضروري أن يشمل ذلك اختباراً كمحيوياً واحداً على  
الأقل وأفضل الاختبارات المتاحة هي ت ٤ أو ت ٣ البلازما . ويفضل أن  
يصحبه إجراء تعديل على الارتباط البروتيني protein binding وإذا تعذر ذلك ربما  
يكون اختبار الهرمون المطلق للتيروتروفين اختباراً مساعداً . من المفيد في الحالات



الحدية borderline cases أن يخضع المريض إلى فترة مراقبة ثم إعادة الاختبار ولا ضرر من عدم الوصول إلى التشخيص الفوري .

### المشاكل

إن التمييز بين حالات القلق وفرط الدرقية قد يكون صعباً لأن كلتا الحالتين متشابهتان في كثير من الملامح ويجب الإعتماد على الاختبارات الكيميائية . إن فرط الدرقية عند كبار السن قد يكون خبيثاً ويظهر في شكل رجفان أذيني auricular fibrillation أو قصور القلب المحتقن congestive cardiac failure مع بعض العلامات الأخرى ونادراً ما يظهر في شكل انطواء وخمول . ربما يكون بعض مرضى الذهان psychotic patients خاصة هؤلاء الذين يعانون من الهياج والرعاش من مفرطي الدرقية . إن معدلات هرمون الدرقية تكون مرتفعة أثناء الحمل وعند النساء اللاتي يتعاطين الایستروجين لذا يجب تعديل نتائج الاختبارات حسب تغيرات البروتينات الرابطة binding .

قد تتغير مقاييس ت ٤ بتناول العقاقير وعند تحليل نتائج اختبارات وظيفة الدرقية يؤخذ كل مريض على حدة خاصة فيما يتعلق بالمداداة وأمراض الدرقية الماضية وعلاجها . فإذا وجد تعارض بين الملامح السريرية ونتائج قياسات ت ٤ يجب أن يوضع في الاعتبار التغيرات التي قد تطرأ على نسبة ت ٣ / ت ٤ والتي وردت في ص ١٠٥ .

### العلاج

إن علاج فرط الدرقية مرض نوعاً ما . وهناك أربعة طرق رئيسية تتبع جميعها في أغلب الحالات .

#### العلاج المرضي Symptomatic treatment

استعمال عقاقير احصار البیتا ادرينالية b-adrenergic blocking يؤدي إلى تحكم سريع لبعض أعراض فرط الدرقية المزعجة كالخفقان والعرق والرعاش ولكن هذه العقاقير لا تؤثر كثيراً على وظيفة الدرقية لذا يجب ألا تستعمل لفترة



طويلة ولا تستعمل في غياب الأعراض المذكورة أعلاه كما أن المهدئات الخفيفة مفيدة في هذه الحالات .

#### اليود

تناول اليود لا يؤثر على الشخص الطبيعي ولكن في حالة فرط الدرقية فإنه يكبت إفراز الهرمون وهذا المفعول عابر وغير كامل فإن اليود ليس له مكان في العلاج طويل المدى وهو مفيد في تخضير المريض قبل إجراء العملية الجراحية (انظر بعده) . يعطى العلاج بالفم في شكل محلول اليود المائي (يود لوجول Lugol's iodine) بمقدار ٥ , ٥ مليلتر (٦٥ مليجرام) يود يومياً .

#### التيوناميدات Thionamides

هذه هي المجموعة الرئيسية من العقاقير التي تستعمل في علاج فرط الدرقية . التايوراسيلات thiouracils التي كانت تستعمل من قبل استبدلت بالكاربيمازول carbimazole في كثير من الحالات في المملكة المتحدة ، غير أن بعض البلدان الأخرى تستعمل الميثيمازول مستقلب الكاربيمازول . التيوناميدات تعمل على كبت عدة مراحل من مراحل تركيب هرمونات الدرقية . تأثيراتها الجانبية نادرة ولكنها قد تكون صارمة . فاضطرابات المعدة يمكن التغلب عليها بالتحول إلى بروبييل تيوراسيل . وقد يحدث طفح من الحساسية للعقار ولكن أخطر من ذلك ندرة المحييات agranulocytosis التي قد تؤثر على المريض في الأسابيع الأولى من العلاج . هذه المضاعفات تحساس ذاتي idiosyncrasy لا يمكن التنبؤ به ويحدث دون انذار مسبق ربما في أقل من ١٪ من المرضى . إن تعداد الكريات البيضاء الروتيني لا يفيد كثيراً ويجب تعاقبه . أهم من ذلك هو تحذير المريض أن يلجأ إلى الطبيب فور شعوره بالتهاب الحلق أو الحمى أو القتور .

بركلورات البوتاسيوم لها مفعول مضاد للدرقية لأنه يحصر اصطصاد اليوديد . وهو بديل مفيد عند حدوث تفاعلات شديدة مع استعمال التيوناميدات بالرغم من أنه يحمل نفس الأخطار .



العلاج بالكاريبيازول: قيل في الماضي أن تحقيق أفضل النتائج يتطلب تناول العقار ٣ مرات يومياً. قد يكون هذا القول باطلاً ولكن مازالت المشكلة قائمة دون حل. لذا نجد أن العديد من الأساليب تتبع حالياً. تقدر الجرعة الأولى من الكاريبيازول بثلاثين أو خمسة وأربعين مليجراماً يومياً تعطى كجرعة واحدة أو جرعات متعددة بالفم. وقد لا تكفي هذه الكمية. تأثيرها بطيء وقد تخفى ٣ - ٤ أسابيع قبل أن يصبح المريض سوي الدرقية. بعد ذلك يمكن تخفيض الجرعة تدريجياً ولكن من الصعب تحديد الجرعة الأمثل. فأغلب المرضى يحتاجون إلى جرعة إبقائية مقدارها ١٠ - ١٥ مليجراماً يومياً بينما يحتاج البعض الآخر إلى ما لا يزيد عن ٥ مليجرامات فقط.

ويمكن الحكم على فاعلية هذا العلاج بمدى تفرجه للأعراض التي يعاني منها المريض وعودة المريض إلى وزنه الطبيعي. للاختبارات الكيميائية استعمال محدود. الارتفاع المستمر لـ ت ٤ يشير إلى أن الكيت غير كاف. ولكن العلاج المرضي يواكبه انخفاض في معدل ت ٤. فإن كانت الاستجابة للعلاج إيجابية يتقلص حجم الدرقية بمرور الزمن ولكن لا يكون الوضع هكذا في كل الحالات. يجب الاستمرار في العلاج لوقت طويل بعد أن يصبح المريض سوي الدرقية ولكن من الصعب تحديد هذه المدة. في الماضي كان يوصى باستمرار العلاج لفترة تتراوح بين ١٨ إلى ٢٤ شهراً ولكن الأطباء الآن يعتقدون أن فترة ٦ أشهر قد تكون كافية. بعد انتهاء العلاج بالكاريبيازول يبقى ٥٠٪ من المرضى في هدأة ويتكس الباقون. لذا يجب اتخاذ القرار المناسب حول الأيلوب الذي يجب اتباعه مستقبلاً في علاج مثل هذه الحالات التي قد تحتاج إلى البيود المشع أو الجراحة. بالرغم من كل المحاولات لم يتم التوصل إلى اختبار مرض يمكننا من التكهّن - ومنذ البداية - بالمرضى الذين سيتكسون عند إيقاف العلاج.

### اليود المشع

بما أن الأنسجة الدرقية تتصيد وتخفظ باليود فإن الاعطال الإشعاعي للغدة يمكن تحقيقه بواسطة جرعة من اليود المشع الذي يسبب أضراراً طفيفة للأنسجة



الأخرى ولا يعتقد أن العلاج باليود المشع يحمل تحت طياته مخاطر التسرطن للدرقية أو غيرها. بعد التعديلات الأخيرة التي طرأت على الإرشادات السابقة أصبح العلاج باليود لا يختصر على عمر معين. يعطى اليود المشع ١٣١ فمويًا في شكل يوديد ذواب في الماء وخال من أي حامل كشراب أو في محفظة.

إن العلاج السابق باليود يجعل اليود المشع غير مجد لأنه يمنع التقاطه كما يجب التوقف عن تناول التيوناميدات لمدة يومين على الأقل قبل تناول اليود المشع لأنها أيضاً تمنع الغدة من التقاط اليود. للوقاية من تشعيع الجنين المبكر يجب التأكد من أن الأنثى غير حبل ويجب نصحتها بأن تلتزم باحتياطات صارمة ضد الحمل قد تمتد لعدة أشهر. الاختيار المفضل هو تناول بروفيرا المدخر . depo-provera

جرت العادة أن تكيف جرعة اليود المشع لتلائم حجم الغدة وسرعة التقاطها لليود ولكن هذا الإجراء لا يغير النتيجة النهائية لذا لجأت أغلب العيادات التخصصية إلى الجرعة الثابتة. الجرعة المناسبة للمرضى الذين يعانون من دراق متناظر بدون مضاعفات قلبية وعائية هي ٢٠٠ MBq (٥ مليكيوري) من اليود المشع. في حالة الغدومات السمية أو إذا أصيب المريض بعلة قلبية ترتفع الجرعة إلى ٦٠٠ MBq. يمكن إعطاء هذه الجرعات في العيادات الخارجية ولا نواكبها اضطرابات عامة سوى تورم وإيلام في الغدة. بعد يومين يمكن إعطاء المريض التيوناميدات تصحبها جرعات إيفائية إذا دعت الضرورة لذلك.

قد يحدث انخفاض عابر في وظائف الدرقية يدوم لعدة أسابيع يليه انخفاض تدريجي يستمر لعدة أشهر لذا وجبت المراقبة الدقيقة لهذه الفترة من العلاج. يجب إيقاف التيوناميدات بعد مضي ٣ - ٦ أشهر وإعادة تقييم الغدة. إذا استمر نشاط الدرقية مفرطاً يعطى المريض جرعة أخرى وبعد التقييم مرة أخرى. قليلاً ما يحتاج المريض إلى جرعات أخرى. بعد مضي عام تقريباً من العلاج بالجرعات الصغيرة تصبح الوظيفة الدرقية سوية في معظم الحالات.



من المشاكل الرئيسية للعلاج باليود المشع هو قصور الدرقية الذي يحدث في وقت لاحق لذا وجب تبادل الرأي مع المريض . في حالة استعمال الجرعات الكبيرة قد يحدث قصور الدرقية في غضون عام واحد مما يتطلب العلاج الاستبدالي المستديم بالتايروكسين . معدل حدوث قصور الدرقية مع العلاج بالجرعات الصغيرة منخفض ولكن بالرغم من ذلك نجد أن قصور الدرقية يحدث في ١ - ٢٪ من المرضى سنوياً ولن يتوقف هذا الاتجاه مما يستوجب المراقبة طويلة الأمد . هذه المشاكل تقود إلى الجدل المستمر حول أمثل السبل لاستعمال اليود المشع .

#### الجراحة

العملية الجراحية هي الاستئصال الجزئي للدرقية . في العادة يستأصل حوالي ٩٠٪ من الغدة مع العناية الخاصة بالحفاظ على الغدة الدرقية - parathyroid glands والأعصاب الخنجرية الراجعة . إن تحضير المريض للعملية الجراحية أمر هام للغاية ، الهدف منه جعله سوي الدرقية بتعاطي التيوناميد أو اليود قبل العملية . بعض الجراحين يفضلون التيوناميد مصحوباً باليود منفرداً لمدة أسبوعين قبل إجراء العملية وذلك لتقليص وعائية الغدة . إن جراحة الدرقية جراحة متخصصة نسبياً لذا يجب إجراؤها بواسطة الجراحين المتمرسين والراغبين فيها . نسبة الوفاة بعد الجراحة ضئيلة جداً ولكن التكرز tetany قد ينجم من عطل الدريقات parathyroid أما الصعاب اللاحقة فهي رجعة فرط الدرقية (حوالي ٥٪) وقصور الدرقية (ربما ١٠٠٪) . يجب تفادي إعادة العملية الجراحية . ليس هنالك تعليل لنجاح العملية في علاج فرط الدرقية ولكن ربما يؤدي استئصال جزء كبير من الغدة السامة toxic gland إلى إيقاف الخلل المرضي المستبطن ويتيح للأنسجة المتبقية العودة إلى التحكم الفيزيولوجي الطبيعي .

#### اختيار العلاج المناسب لفرط الدرقية

التيوناميد أم اليود المشع أم الجراحة .

في بعض الأحيان هنالك عوامل تجعل الخيار واضحاً ولكن هنالك مجال للاختيار . جدول ٦ - ٢ يبين بعض الايجابيات والسلبيات .



جدول ٦ - ٢

العوامل التي تحدد أسلوب علاج فرط الدرقية

| الجراحة                         | اليود المشع                                    | التيوناميد                                     |
|---------------------------------|--|--|
| نسبة شفاء عالية                 | مريض خارجي                                     | العوامل المؤيدة                                |
| يستأصل الدراق                   | لا خطر من الوفاة                               | مريض خارجي                                     |
| يزيل الضغط من الأجزاء المجاورة. | غير مؤلم                                       | هدأه بمعدل ٥٠٪                                 |
| سريع                            | مفيد في حالات المرضى المعرضين للمخاطر الجراحية | مفيد في حالات المرضى المعرضين للمخاطر الجراحية |
| دخول المستشفى                   | قد يحتاج إلى جرعات متكررة                      | العوامل المضادة                                |
| ندبة (scar)                     | قصور الدرقية                                   | نكس بمعدل ٥٠٪                                  |
| مضاعفات                         | مخاطر جينية (؟)                                | يحتاج إلى العلاج المستمر والمراقبة             |
| الوفاة (ضئيلة)                  |  | ردود فعل مناوئة                                |

أسس الاختبار التالية تبدو مرضية إلا أنها توضح جلياً ميول الطبيب إلى العلاج الطبي:

- ١ - إذا وجد دراق منتشر diffuse goitre يعطى التيوناميد لمدة ١٨ - ٢٤ شهراً ربما مع البروبرانولول في البداية.
- ٢ - في المرضى كبار السن مع وجود دراق منتشر يعطى اليود المشع أولاً ثم التيوناميد.



٣ - إذا وجد غدم واحد أو أكثر أو دراق ضخم أو ضغط على الخنجر أو تضخم سريع أو امتداد البغدة خلف القص، يوصى بالجراحة إذا كانت حالة المريض العامة جيدة تقوى على إجراء العملية الجراحية.

٤ - أصبح الآن العلاج باليود المشع هو الخيار الأمثل إذا كان التحكم على المرض بالتينومايد ضعيفاً أو إذا ظهرت علامات الحساسية أو إذا حدث نكس بعد توقف تناول التينومايد. وتبقى الجراحة بديلاً ثانياً.

٥ - يوصى باستعمال اليود المشع إذا حدث نكس بعد الجراحة.

٦ - إذا انتكس المريض بعد الجراحة أو إذا رفض المريض أساليب العلاج الأخرى يستعمل التينومايد لزمن غير محدد إذا دعت الضرورة إلى ذلك.

#### حالات خاصة

الحمل: هذه المشكلة ليست شائعة لأن فرط الدرقية يكبت الخصوبة ولكن العلاج قد يعقبه الإخصاب. لذا يجب تحذير المريض من ذلك وتزويده بالتصحيح باستعمال مانع الحمل المناسب إذا كان العلاج مستمراً. لا يوجد اتفاق حول الطريقة المثلى لعلاج فرط الدرقية أثناء الحمل فإذا كانت الحالة خفيفة يمكن تأجيل العلاج على الأقل في الأسابيع الأولى ولكن هذا الخيار قد يعرض المريض إلى خطر الإجهاض. يعتقد أن التينومايدات غير ماسخة teratogenic ويمكن استعمالها. عندما يقترب الحمل من النهاية يجب تقليص الجرعة إلى الحد الأدنى لأن العقار يخترق المشيمة placenta وقد يسبب الدراق في الجنين. بعض الأطباء يوصون بالاستئصال الجزئي للدرقية في الأثلوث الأوسط middle trimester. استعمال اليود المشع محظور في هذه الحالات.

العاصفة الدرقية: هذه الحالة التي تهدد حياة المريض تتطلب العلاج الفوري السريع. عقاقير إحصار الببتا ادرينالية هي أنجع أساليب العلاج ويجب حقنها في الوريد بجرعات كاملة. كما يجب إعطاء المريض في الحال جرعة كبيرة من الكاربامازول (مثلاً ١٠٠ مليجرام) فمواً أو بواسطة أنبوب معدي. كما



يوصى بإعطاء المريض هيدروكورتيزون ويود في الوريد. يمكن التحكم في فرط الحرارة بتعريض المريض للهواء. وقد تتطلب الحالة الاستعانة بالعلاج المدعم مثل الأكسوجين والسوائل الوريدية وعقاقير هبوط القلب (إخفاق القلب) Heart failure.

#### الإنذار Prognosis

التاريخ الطبيعي لتطور فرط الدرقية يعتمد على السبب. والهدأة remission مؤكدة في حالة التهاب الدرقية ولكن ربما يعقبها قصور الدرقية. القدم السمي Toxic adenoma قد لا يبرند ويتطلب المعالجة باليود المشع أو الجراحة. داء غريفز يسلك أسلوباً متقطعاً intermittent وفي بعض الأحيان يبدأ تلقائياً بعد وعكة صغيرة. ٥٠٪ من المرضى الذين يعالجون بالتايوناميد يهدؤون خلال سنتين ولكن قد تحدث نوبات أخرى من فرط الدرقية. الوفاة من فرط الدرقية نادر ومعدل الوفاة نتيجة للجراحة أقل من ١٪. الإنذار بعد الجراحة والعلاج باليود المشع تمت مناقشته سابقاً.

#### داء العين الدرقي

##### Thyroid Eye Disease

#### الملاح السريرية

الغالبية من مرضى فرط الدرقية يعانون من بعض التغيرات في العين. فهي قد تحدث عند الأشخاص ذوي الدرقية وحتى في حالات قصور الدرقية أحياناً ولكنها نادرة الحدوث. تحدث التغيرات عادة في الجانبين وكثيراً ما تكون غير متناظرة. وفي قليل من المرضى تنحصر التغيرات في عين واحدة. التغيرات التي تصيب الأنسجة الخارجية للعين هي التغيرات الأساسية أما الأضرار التي تصيب الأجزاء داخل العين فنادرة. تتضمن التغيرات داخل العين وذمة الحليمية البصرية والضمور البصري مما يهدد النظر.



المصطلحات المستعملة غير مرضية، فالمصطلحات كالجحوظ  
exophthalmos والجحوظ الصاوي endocrine exophthalmos كلها مستعملة  
ولكن الجحوظ جزء لا يتجزأ من العلة الدرقية ولا علاقة له بأي غدة صماء غير  
الدرقية.

أربعة عناصر أساسية يمكن تمييزها وسيتم وصفها في الجزء التالي. قد  
تحدث هذه العناصر مستقلة عن بعضها البعض. حتى عندما تحدث مجتمعة  
تختلف درجة كل منها عن الأخرى، بالرغم من أنها جميعها تحدث في الحالات  
الصارمة وتفاوت صرامتها من ضئيلة إلى مأساوية مفعجة.

#### الانكماش الجفني Lid retraction

خاصة الجفن الأعلى. ويكون الإنكماش أكثر وضوحاً عندما تتحرك العين  
من الموضع الأفقي إلى أسفل (تلكؤ الجفن lid lag). إنكماش الجفن يمكن  
ملاحظته بالنظر إلى القرنية iris وأطراف الجفن فإذا أمكن رؤية حافة القرنية  
كاملة يعني ذلك وجود إنكماش في الجفن.

#### التهاب الأنسجة الرقيقة

هو الالتهاب المعقم في الملتحمة conjunctival وأنسجة الجفن الرقيقة.  
فالملتحات تصبح حمرة ويشكو المريض من التهيج والشعور بخشونة الرمل في  
العين. يزداد الدفعا lacrimation ولكن بدون قيح. وقد لا تكون الجفون  
ملتصقة عندما يستيقظ المريض لكنها قد تكون متورمة، وفي بعض الأحيان  
تتضخم أوعية الملتحمة تضخماً ملموساً.

#### الجحوظ

سببه زيادة في حجم العضلات والأنسجة الأخرى خلف الحجاج  
retro-orbital فتدفع بالعين إلى الأمام ٢ - ٣ ملمترات وقد تزيد عن ذلك في  
بعض الأحيان. يمكن تقدير نسبة الجحوظ بالنظر إلى العين من الجانب وتقاس  
درجة البروز بجهاز قياس الجحوظ exophthalmometer.



## ضعف عضلات العين الخارجية

في الحالات الخفيفة يؤدي هذا الضعف إلى الشفع أي ازدواجية الرؤية diplopia عند النظر إلى اتجاه معين أوريا عندما يتعب المريض . وقد تتأثر عضلة واحدة أو العضلات جميعها . في الحالات الصارمة يوجد حول ظاهر strabismus وفي حالات نادرة يحدث شلل كامل للعين ophthalmoplegia .

## التاريخ الطبيعي

يظهر اعتلال العين عادة عند حدوث فرط الدرقية وعلاج فرط الدرقية يؤدي إلى تحسن بطيء نوعاً ما في التغيرات التي تطرأ على العين ولكن قد لا يحدث هذا التحسن في جميع الحالات بل قد تزداد العين سوءا على مدى أسابيع أو شهور . وبعد عدة شهور تبدأ الحالة في الاستقرار ومن ثم يبدأ التحسن تدريجياً وفي آخر الأمر قد تهدأ العين هدوءا كاملا ولكنه قد يستغرق من ٣ - ٥ سنوات ومع ذلك قد لا يزول الجحوظ كلية .

## السيببات والمرضيات

الوذمة الناجمة عن تراكم المواد ألفة الماء في الأنسجة الضامة هي السبب في زيادة حجم الأنسجة خلف الحجاج . يبدو أن التغيرات التي تحدث في عضلات العين الخارجية اعتلال عضلي أولي مع تغيرات التهابية وزيادة في الأنسجة الضامة وارتشاح شحمي .

التفسير الكيميحيوي لاعتلال العين الدرقي مازال مبهماً . من المحتمل أن تلعب الهرمونات الدرقية دوراً ثانوياً . قد تكون الغلوبولينات المناعية مهمة ربما تلك التي تنبه الدرقية لأن اعتلال العين الدرقي يرتبط فقط بداء غريفز .

## التشخيص

يعتمد التشخيص في أغلب الأحيان على أسس إكلينيكية . يصبح



التشخيص سهلاً في حالات فرط الدرقية . أما إذا كان المريض سوي الدرقية فيمكن توريث العلة الدرقية بغياب استجابة التيروترويين بعد إعطاء الهرمون المطلق للتيروترويين . أصعب المواقف هو عندما يكون الجحوظ من جانب واحد مما يستدعي استبعاد الحالات الحجاجية الأخرى مثل الأورام بالأساليب التفرسية scanning . قد يظهر التصوير المقطعي التفرسي باستخدام الحاسوب تورماً بعضلات العين الخارجية وهو أفضل اختبار متاح حالياً .

### العلاج

إن علاج مرض العين الدرقي صعب وغير مقنع وقد يجد المريض أن أعراض العين هي أسوأ أعراض الدرقية . من الضروري ومنذ البداية شرح الموقف للمريض ويجب التأكيد للمريض أن التحكم في الغدة لا يعني بالضرورة أنه سيساعد في علاج مرض العين ، ولكن من المؤكد حدوث هدأة ربما بعد سنوات . وأنه لا خطورة على النظر .

إن استعمال غطاء للعين قد يساعد في حالات ازدواج النظر كما أن قطرة العين ميثيل السليولوز قد تخفف الوطأة . استعمال عقاقير احصار البيتاادريالية قد لا تفيد كثيراً . يجب مراقبة العين مراقبة دقيقة وعلى فترات قصيرة للتأكد من تطور الجحوظ لأنه قد يصل إلى درجة لا يلتقي فيها الجفنان عندما تومض العين وهذا يعرض القرنية لخطورة الجفاف والتقرح . في هذه الحالة تصبح عملية رفو الجفن ضرورية فهي عملية بسيطة تحتوي على خياطة الأطراف الخارجية من الجفون مع بعضها لتخفيض طول الشق الجفني palpebral fissure وسحب الجفنين معاً . وعندما تستقر الحالة في وقت لاحق يمكن فصل الجفنين . في الحالات الصارمة المتطورة قد يصبح من الضروري إجراء عملية تخفيض ضغط الحجاج بإزالة جزء من حائطه وبعض الأنسجة الموجودة خلف العين . أما طبياً فالعقاقير الوحيدة التي سجلت لها بعض الفوائد هي الكورتيكويدات في جرعات كبيرة ولكن يجب أن يحظر استعمالها في الحالات الوخيمة . هناك جدل حول تأثير علاج فرط الدرقية على مرض العين ولا يوجد تطبيق معين ذو فاعلية في هذا المجال ولكن يجب



تفادي الكبت السريع لوظائف الدرقية وتفاذي قصورها. غير أن بعض الأطباء يفضلون اجتناب الدرقية في الحالات الوخيمة.

### الوذمة المخاطية في مقدمة الظنبوب

#### Pretibial Myxoedema

هذه الحالة النادرة تحدث عند المرضى المصابين بداء غريفز مصحوبة عادة بتغيرات في العين. فالعلة هي جسوء induration في الجلد، أحمر أو بنفسجي اللون وارتشاح بعديد السكريد المخاطي mucopolysaccharide في مقدمة الظنبوب. وهي بطيئة النمو غير مؤلمة وقد تستجيب للعلاج بالاستيرويدات الموضعية.

### الوذمة المخاطية Myxoedema

هي الحالة التي ينعدم فيها مفعول هرمونات الدرقية على الأنسجة. نفس الاعتبارات التي ذكرت فيها يختص بالحالات الحدية بين الطبيعية وغير الطبيعية تنطبق على حالات قصور الدرقية كما هو الحال في فرط الدرقية. «الوذمة المخاطية» تشير إلى ترسيب المواد المخاطية في الأنسجة وأحياناً يستعمل التعبير في حالات قصور الدرقية السريية الكبرى ولكن عادة يستعمل كتعبير مرادف لقصور الدرقية.

#### الملامح السريية

جيتها متخاملة في أغلب المرضى. وقد لا يلاحظها الذين يشاهدون المريض على فترات متقاربة. يبدأ المريض بالشعور العام بالإبطاء والصعوبة في التغلب على عناء الوظيفة أو الأعمال المنزلية ولكن الأعراض متغيرة. فمن الشكاوى السائدة الضعف والتعاس والوهن وضعف الذاكرة وعدم التركيز وزيادة الوزن والإمساك. وفوق ذلك يلاحظ المريض تساقط الشعر وخشونة الجلد. وتورم الجفون وتغيرات في مظهر الوجه والشحوب وتغير نبرات الصوت فيصبح



الصوت بطيئاً وأجشاً. قد يشكو المريض من الشعور بالبرد أو قد يعترف بأنه لا يتحمل الطقس البارد وقد يعاني من متلازمة النفق الرسغي carpal tunnel syndrome وتورم الأقدام. كما قد يشكو المرضى المتقدمين في السن من ضيق التنفس عندما يجهدون أنفسهم وفي بعض الحالات النادرة قد تظهر بعض الأنماط الأخرى كالتغيرات العقلية أو حتى الذهان الكامل (جنون الوذمة المخاطية - myxo-oedema madness)

قد يظهر الفحص على المريض وجود إبطاء ذهني وصوت فظ. في الحالات الشديدة يصبح مظهر الوجه ملفتاً للنظر ولكن في المرضى صفار السن الذين يعانون من وذمة مخاطية خفيفة يصبح من العسير الوصول إلى التشخيص السليم. قد يزداد وزن المريض ولكنه لا يعاني من سمنة مفرطة. الجسم شاحب مع اصفرار خفيف. الأيدي باردة جافة والنضض بطيء. قد يحدث انصباب مصلبي serous effusion في أي من أجواف الجسم. الوذمة المنطبقة المتبدلية de-pendent pitting oedema كثيرة الحدوث وأحياناً قد يحدث قصور القلب الاحتقاني. تظهر المنعكسات الوترية إبطاء مميزاً خاصة في مرحلة الانبساط re-laxation phase ويرى هذا التغير بوضوح تام في منعكس العرقوب ankle reflex الذي أصبح مرشداً ثميناً للوصول إلى التشخيص. في أغلب الحالات لا يمكن لمس الغدة الدرقية ولكن ليس الحال كذلك في حالات التهاب الدرقية المناعي الذاتي وفي حالات قصور الدرقية الناجم عن خلل التكوين الهرموني dyshormonogenetic hypothyroidism.

## السيببات

أسباب قصور الدرقية يمكن تصنيفها كما يلي:

### Idiopathic غامضة

وهذا أكثر الأنواع شيوعاً والسبب مبهم. ولكن وجود أضداد ذاتية درقية في كثير من المرضى مقرونة بفحص نسيج بقايا الدرقية أدى إلى احتمال أن تكون



الحالة هي نتاج متأخر لنوع من التهاب الدرقية المناعي الذاتي .

#### Radiation الاشعاع

علاج فرط الدرقية باليود المشع يؤدي في آخر الأمر إلى قصور الدرقية في نسبة عالية من الحالات .

#### Thyroiditis التهاب الدرقية

التهاب الدرقية تحت الحاد لا يؤدي عادة إلى تدمير الدرقية ولكن التهاب الدرقية المناعي الذاتي يؤدي في النهاية إلى قصور الدرقية في أغلب الحالات .

#### الجراحة

جراحة العنق قد تؤدي إلى أجثاث درقي لا مفر منه . وبعد إزالة الجزء الأكبر من الدرقية تخفّف بقاها في ٥ - ١٠٪ من المرضى .

خلل التكوين الهرموني وعدم التكوين

هذه الحالات المحددة جينياً تسبب نقصاً في هرمونات الدرقية .

#### قصور الدرقية الثانوي

ينجم عن نقص في التيروتروبين ويكون جزءاً أساسياً من قصور النخامي الشامل . قصور إفراز التيروتروبين قد يحدث بعد جراحة النخامي أو تشعيعها كما أن نقص التيروتروبين التلقائي المنعزل قد يحدث أحياناً .

#### نقص اليود

يسدّ أنه من المحال أن يصبح الشخص معوزاً لليود iodine deficient لدرجة تؤدي إلى قصور الدرقية ولكن أطفال النساء اللاتي يعانين من عوز اليود قد يصابون بالفدامة .

#### الليثيوم

يؤدي إلى كبت وظائف الدرقية وقد استعمل في علاج فرط الدرقية . نسبة



ضئيلة من المرضى الذين يعالجون من الاضطرابات النفسية بالليثيوم يصبحون قاصري الدرقية . أما السبب في قصور الدرقية الكيمحيوي وتاريخه الطبيعي غير معروف . لا يوجد دراق . العلاج بالتروكسين يسكن الأعراض ولا يتعارض مع فوائد العلاج بالليثيوم .

#### الأميودارون

أن الأميودارون - العقار المضاد لاضطرابات نظم القلب والذي يحتوي على اليود - يؤدي إلى قصور الدرقية في حوالي ٢٪ من الذين يتعاطونه . أن العلاج المتواقت بالتروكسين لا يتداخل مع التأثير المضاد لاضطرابات نظم القلب .

#### الحالات المترابطة

يزداد معدل الإصابة بقصور الدرقية مع متلازمة داون Down's syndrome ويجب مراقبة هؤلاء المرضى بإسلوب منتظم حتى يكتمل نموهم . قد تحدث الإصابة بقصور الدرقية مع الاضطرابات المناعية الذاتية كفقر الدم الوبيل وداء أديسون . هذا الترامل الأخير يعرف بمتلازمة شميث .

#### مرضيات

دراسة نسجيات بقايا الدرقية تظهر تليفاً وفي بعض الأحيان خلايا اسكتازي كما هو الحال في التهاب الدرقية المناعي الذاتي . التغير الوحيد الثابت في الأنسجة الأخرى هو ترسيب عديد السكريد المخاطي المميز ، خاصة في الجلد .

#### التشخيص

مهما كان التشخيص السريري قوياً فلا بد من تأكيده بالاختبارات المعملية لأنه يصبح من الصعب بل من المحال الوصول إلى التشخيص بعد البدء في العلاج . أفضل مرشد للتشخيص هو قياس ت ٤ البلازما . كما أن قياس نيوتروبين البلازما مفيد أيضاً . فارتفاع نيوتروبين البلازما يؤكد قصور الدرقية



إذا كان معدل ت ٤ حدياً. كما أنه يبعد احتمال قصور الدرقية الثانوي. قد يساعد اختبار الهرمون المنشط للثيروترابين TRH في تشخيص الحالات الغامضة. وجود عيار عالي من ضادات الدرقية الذاتية يشير إلى السببيات ولكن ليس مؤشراً لمعدل نشاط الدرقية. كثيراً ما نجد فقر دم خفيف وفي بعض الأحيان توجد كثرة في الكريات الكبيرة macrocytosis. لا توجد أرومات ضخمة إلا إذا صاحب قصور الدرقية فقر الدم الوبيل pernicious anaemia وهو ترابط معروف في حالات قصور الدرقية الشديد. التغيير المميز في مخطط كهربائية القلب هو انخفاض فولطية المركبات low voltage complex وانخفاض الخط الكهرساوي iso-electric أو انقلاب موجات ت inverted T waves ولكن هذه الظواهر لا يعول عليها كثيراً في التشخيص. قد يكون من الضروري أحياناً إجراء محاولة علاجية therapeutic trial بالتيروكسين.

### العلاج

يتم العلاج بتناول صوديوم التيروكسين ل فمويًا، فهو مركب اصطناعي لا يتغير مع التخزين وله قدرة يعول عليها. توجد منه أقراص ذات ال ٢٥ و ٥٠ و ١٠٠ ميكروجرام. يجب اتخاذ جانب الحذر لتفاذي الإفراط في الجرعات الذي قد يحدث في بعض أساليب العلاج التي كانت تتبع سابقاً. في الحالات الخفيفة خاصة إن لم يكن المريض كبير السن يمكن بدء العلاج بـ ٥٠ ميكروجراماً في اليوم ترتفع بعد أسبوعين إلى ١٠٠ ميكروجراماً في اليوم ثم إلى ١٥٠ ميكروجراماً بعد أسبوعين آخرين. أما في حالة كبار السن أو إذا كانت الحالة وخيمة يفضل الكاتب أن يبدأ العلاج بـ ٢٥ ميكروجرام في اليوم لمدة أسبوع. يعتقد أن هذه الزيادة البطيئة في الجرعات تقلل من خطورة الإصابة باحتشاء عضل القلب myocardial infarction. بما أن التيروكسين يعمل ببطء شديد يجب إعطاء الجرعة اليومية بأكملها في أي وقت مناسب.

يجب أن تستمر جرعة ال ١٥٠ ميكروجرام لمدة شهر تقريباً ثم يعاد تقييم المريض. أغلب المرضى في النهاية يستقرون على ١٥٠ أو ٢٠٠ ميكروجراماً يومياً



ولكن أحياناً قد تقل الجرعة إلى ١٠٠ أو ترتفع إلى ٤٠٠ ميكروجراماً. المعيار الأمثل هو حالة المريض نفسه وعودته إلى وزنه الطبيعي . إن ارتفاع تيوترويين البلازما يوحي بأن الجرعة ضئيلة جداً . أما ت ٤ البلازما فهو مؤشر ضعيف حيث أن معدل ت ٤ البلازما أعلى من المعدل الطبيعي بقليل في العديد من المرضى ذوي الدرقية أكلينيكيّاً والذين يعالجون بجرعات متوسطة . يجب ألا نفسر هذه النتائج بأنها مؤشر لضخامة جرعة التيروتوكسين . قد تكون بعض الأعراض المتبقية نتيجة لأسباب أخرى . أن ازدياد حدة الذبحة angina قد تجعل من المستحيل إعطاء الجرعة الاستبدالية الكاملة من التيروتوكسين ولكن احصاء النبتا ادرينالية قد يفيد . يجب ألا تعدل جرعات التيروتوكسين في فترات قصيرة بسبب الإبطاء الطويل قبل الوصول إلى الوضع المستقر . قد يكون من الأنسب تعديل الجرعات كل شهر أو شهرين وفي بعض الأحيان قد نطلب من المريض محاولة تكيف جرعته بنفسه ليصل إلى الجرعة المثل التي تناسبه . عندما يصبح المريض ذوي الدرقية يجب أن نؤكد له وإذا أمكن لأقربائه أيضاً أن العلاج يجب أن يستمر إلى مالا نهاية ويجب ألا يوقف عند الإصابة بخميج عارض وأنه لا يتعارض مع أي دواء قد يصفه الطبيب . لا يهم كثيراً إذا أخفق المريض في أخذ جرعة واحدة . وليس ضرورياً استعمال ثالث يود التيرونين .

### الانسداد

إذا دام قصور الدرقية طويلاً فإنه قد يجعل بالإصابة بالعصيدة حتى أن المريض الذي لا يتناول العلاج يبقى دوماً معرضاً للإصابات الشريانية التي تقلل من عمره بينما تبقى توقعات الأعمار كما هي مع العلاج ، ولا ضرورة للحد من النشاط . أن احتمال هدأة قصور الدرقية الراسخ احتمال ضئيل جداً .



## أنماط خاصة Special

### قصور الدرقية الوليدي Neonatal Hypothyroidism

#### (الفدامة Cretinism)

تحدث والجنين في الرحم أو في حذائة العمر. الهرمونات الدرقية لا تخترق المشيمة إلا بكميات ضئيلة لذا فإن الجنين يعتمد على امداداته الذاتية منها. إن الغياب الكامل للدرقية في حالات الفدامة التي تحدث في المملكة المتحدة غير مألوف بل عادة ما نجد بعض الأنسجة الدرقية التي تنحسر داخل الرحم أو تصبح غير قادرة على الإيفاء بمتطلبات الوليد حديث الولادة. قد تكون الأنسجة الدرقية متبذرة ectopic. الملامح السريرية تعتمد على الزمن الذي حدثت فيه الفدامة وعلى مدى قصور الدرقية. فالطفل الذي يولد بها من المحتمل أن يظل دماغه متعطله بينما إذا حدث قصور الدرقية بعد الولادة مباشرة فإن العلاج المبكر قد يؤدي إلى نمو الدماغ الطبيعي.

الرضيع الفدمي متبلد خامل فاتر الشعور ولامح وجهه غليظة وصراخه أجش وقد يعاني من اليرقان لفترة طويلة، لسانه ضخمة ناعمة من فمه. وكثيراً ما يعاني من فتق سري umbilical hernia وإمساك وتحدث في الجلد تغيرات شبيهة بتلك التي تحدث عند الكبار قاصري الدرقية. إذا حدث قصور الدرقية في وقت لاحق بقليل يتطور المرض تطوراً خائلاً insidious وينمو الطفل نمواً بطيئاً مع الإمساك. يوجد دراق في حالة خلل التكوين الهرموني dysmorphogenesis. الوذمة المخاطية الشبابة Juvenile myxoedema هي قصور الدرقية الذي يحدث في سن الرضاع أو الطفولة بعد فترة من النمو الطبيعي. البداية المتوقعة في هذه الحالات هي النمو البطيء ويصبح جنزج الطفل أطول من أطرافه طولاً غير متجانس. الصور الشعاعية للمشاشات radiographs of the epiphyses تظهر شكلاً متفوشاً stippled appearance. قد تحدث هذه التغيرات داخل الرحم في حالات الفدامة الشديدة.



أن نسبة حدوث الوذمة المخاطية الوليدية هي ١:٣٥٠٠ ولادات حية. أن التقصي الكيمحيوي بمقايصة التيروتروبين في نقطة من الدم الشعيري بعد الولادة مباشرة يباشر روتينياً في المملكة المتحدة في الوقت الحاضر. يمكن تأكيد التشخيص بمقايصة الدت ٤ وفي هذه الحالات يصبح العلاج مسألة ملحة وعاجلة. الإنذار فيما يخص بالنمو الذهني متقلب أما النمو الجسدي فطبيعي. غيبوبة الوذمة المخاطية

قد تظهر الوذمة المخاطية الشديدة في شكل غيبوبة مصحوبة بالتبريد hypothermia. أن آثار التبريد على الانعكاسات الوترية وتخطيط القلب الكهربائي قد تجعل التشخيص الاكلينيكي (السريري) لقصور الدرقية صعباً أو مستحيلاً. فإذا اشتبه في قصور الدرقية يجب أخذ دم المريض للتحليل والبدء في العلاج بهرمون الدرقية فوراً مع إتخاذ الاجراءات المناسبة الأخرى كالتسخين البطيء. اختلفت الآراء حول جرعات هرمونات الدرقية المستحبة، هل هي جرعات كبيرة أم صغيرة. في مثل هذه الظروف الملحة من الأفضل أن تعطي جرعات كبيرة (مثلاً ١٠٠ ميكروجراماً من الدت ٣ في الوريد) مع الهيدروكورتزون.

### الوظيفة الدرقية في الأمراض العامة

إن استخدام اختبارات وظائف الدرقية في الأمراض العامة الغير درقية خاصة السوخيم منها كشف النقاب عن نسبة عالية من النتائج الغير طبيعية في هؤلاء المرضى الذين لا تظهر عليهم ملامح إكلينيكية تدل على أنهم يعانون من اضطراب في الوظيفة الدرقية. معدلات هرمونات الدرقية في البلازما منخفضة في ٢٠٪ من هؤلاء المرضى مع ارتفاع في التيروتروبين في بعضهم. كما وجدت معدلات مرتفعة من دت ٤ في قليل من المرضى. قيمة هذه التغيرات مازالت مبهمة وهناك شك في الدور الذي يلعبه تعديل هذه المعدلات في الحصلة النهائية. الإجراء العملي الآن هو إعادة الاختبار عندما تتحسن حالة المريض ويعطي العلاج فقط إذا دامت هذه التغيرات.

\*\*\*



## قراءة أخرى

- Chopra I.J. (1983) Thyroid function in non-thyroidal illness. *Annals of Internal Medicine* 98, 946.
- Degroot L.J. & Larsen P.R. (1984) *The Thyroid and its Diseases*, 5th edn. John Wiley & Sons, New York.
- Doniach D. *et al.* (1982) The autoimmune endocrinopathies. In *Clinical Aspects of Immunology*, 4th edn. Peters D.K. & Lachmen P.J. (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Gorman C.A. Waller R.R. & Dyer J.A. (Eds) (1984) *The Eye and Orbit in Thyroid Disease*. Raven Press, New York.
- Lowdell C.P. *et al.* (1985) Low dose<sup>(1)</sup> "Treatment of Graves" disease. *Journal of the Royal Society of Medicine* 78, 197.
- McClung M.R. & Greer M.A. (1980) Treatment of hyperthyroidism. *Annual Review of Medicine* 31, 385.
- Weetman A.P., McGregor A.M. & Hall R. (1984) Ocular manifestations of graves' disease: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 77, 936.
- Werner S.C. & Ingbar S.H. (5th edition in preparation). *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Harper & Row, London.



## الفصل السابع

### الكالسيوم والعظام والدريقة

#### Calcium, bone and Parathyroid

إن المشاكل الإكلينيكية المتصلة باستقلاب الكالسيوم شائعة ومتنوعة. وبالرغم من أن بعضها لا علاقة لها بالغدد الصماء لكنها متصلة ومتراصة بها ولذا سيتم نقاشها معاً.

#### استقلاب الكالسيوم والفسفور

##### Metabolism of Calcium and Phosphorus

حوالي ٤٠٪ من كالسيوم الطعام تمتصه الأمعاء الدقيقة عن طريق أجهزة نقل خاصة تعتمد على فيتامين «د». إن تفاصيل التحكم في امتصاص الكالسيوم ليست معروفة تماماً. فالجسم يفقد الكالسيوم في البول وفي إفرازات الأمعاء. إن وجود الكالسيوم في البول يحدده الامتصاص الأنبوي النشط tubular reabsorption الذي ينشطه هرمون الدريقة (PTH) لذا فإن جزءاً قليلاً من الكالسيوم الذي يرشح في الكلى يفرغ في البول. إن كالسيوم البول متناسب لحد بعيد مع كالسيوم البلازما إلا أنه إذا حدث تغيير طفيف على كالسيوم البلازما يؤدي إلى تغيرات كبرى في كالسيوم البول وربما يكون هذا الجهاز دور كبير في التحكم في كالسيوم البلازما.

كل الفسفور في الجسم موجود في شكل ارتباط كيميائي عادة في شكل



فسفات مع الكالسيوم أو الشحم Fat أو مع جزيئات عضوية أخرى. وللإيجاز استعملت كلمة «فسفات» لتعني فسفات غير عضوي أو مشارد ionized. إن التحكم في استقلاب الفسفات غير دقيق نسبياً بالمقارنة مع استقلاب الكالسيوم. إن ثلثي فسفات الطعام تقريباً يمتصها الجسم ربما بالانتشار diffusion.

إن معدل فسفات البلازما لا يؤثر تأثيراً خطيراً على وظائف الخلايا وفي الحالات الطبيعية تنقلب معدلاته بدرجات كبيرة وتزداد هذه التقلبات أثناء المرض خاصة في حالات القصور الكلوي renal failure. يبدو أن استقلاب العظام طويل الأمد هو وحده الذي يتأثر. كل فسفات البلازما ترشح في كيبات الكلى وهناك استقلاب أنيوني ربما عن طريق الامتصاص والافراز. هرمون الدرقية PHT يزيد من تصفية الفسفات ولكن اجمالي الفسفات البولي يحده الامتصاص المعوي.

### تركيب العظام

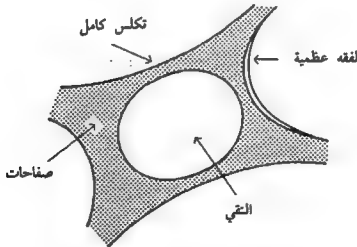
الغالبية العظمى من العظام لها قشرة أو طبقة خارجية صلبة وأخرى مركزية أو المنطقة النخاعية medullary zone المكونة من عظم اسفنجي spongy (أو cancellous) وهو شبيه بقرص النحل honeycomb الغير منتظم والمكون من صفائح دقيقة متفرعة تسمى الترايبك trabeculae ولكن الجزء الأكبر منها هو تجويف النقي marrow cavity. إن نوعي العظام لها نفس التركيب الفطري والكيميائي، فعنصر العظم الأساسي البروتيني (قالب العظم bone matrix أو النسيج العظمي osteoid tissue) هو ألياف كلاجينية مرتبة في طبقات منتظمة متوازية مع السطح المكون من الترايبك أو متمركزا حول قنوات هافيز في القشرة. بين الألياف الكلاجينية توجد مواد خلالية interstitial معظمها مكونة من عديد السكريد. بلورات العظم توضع على طول وداخل ألياف الكلاجين، فالبلورات مكونة من هيدروكسي أباتيت الذي هو مزج من الكالسيوم والفسفور بنسبة ٢, ٢ إلى ١ بالوزن بالإضافة إلى كميات صغيرة من الصوديوم والكاربونات وعناصر أخرى مثل الفلورين. إن تكوين البلورات العظمية يعتمد على عوامل ليست مفهومة تماماً ولكن يعتقد أن حاصل ضرب تركيز الكالسيوم والفسفور في البلازما



له صلة بذلك. (الحوجة لعوامل أخرى كمستقلبات فيتامين D و Vitamin D metabolites متنازع عليها وقابلة للمناقشة).

تتكون البلورات بشكل منتظم بالقرب من البلورات الموجودة سلفاً مكونة بذلك «جبهة تكلس» calcification front تتقدم بثبات من خلال مطرق العظم أثناء تكوينه. عند تكوين العظم النشط توجد طبقة رقيقة من المطرق الغير متكلس uncalcified (لفقه عظمية osteoid seam) فوق جبهة التكلس (شكل ٧ - ١). عندما يتوقف تكوين العظم يصبح المطرق متكلساً تماماً. أما إذا أعيق التكلس فإن الجبهة تتحرك ببطء شديد فتصير لفقه العظم أكثر اتساعاً عن الطبيعي ولكن مراكز الترايبس تتكلس طبعياً.

إن العظام في حالة مستمرة من الهدم والتكوين. والدور الحقيقي لخلايا العظم غير مؤكد ولكن يبدو أن بانيات العظم osteoblasts تصنع الكلاجين وناقضات العظم تهتم العظم والمطرق وفي نفس الوقت تذوب بلورات العظم. إن الهيكل العظمي في الشاب البالغ يحتوي على حوالي كيلوجرام واحد من الكالسيوم. حوالي ١, ٠٪ منه في توازن مع سوائل الجسم والباقي يمكن الوصول إليه فقط عند إعادة صياغة العظم على المدى الطويل (سنوات).



شكل ٧ - ١ تركيب العظم الاسفنجي الطبيعي. المنطقة المظلمة مكلية.



## الغدد الدرقية

تشرحها Anatomy

الغدد الدرقية مغزلات spindles رفيعة لونها بني محمر reddish brown طولها 5 م م ولكن أحجامها وأشكالها تتفاوت. عادة توجد غدتان في كل جنب واحدة عليا والأخرى سفلى وتقع خلف وانسي فصي الدرقية الجانبيين behind and medial to the lateral lobes of the thyroid قرب الخنجرة ولكنها قد توجد في أي مكان من الفك إلى التوتة thymus وقد تكون داخل الغدة الدرقية. وظيفة الغدد الدرقية الوحيدة هي إفراز هرمون الدرقية (PTH).

### هرمون الدرقية

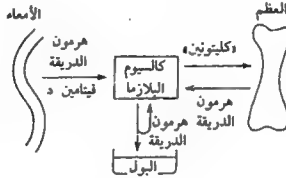
هرمون الدرقية (PTH) سلسلة مستقيمة من عديد الببتيد polypeptide تحتوي على أربعة وثمانين حمضاً أمينياً وفاعليته البيولوجية تتركز أساساً في الأحماض الأمينية الطرفية 1 - 29. يمكن قياس هرمون الدرقية في البلازما الأدمية بالمقاييس المناعية الشعاعية radio immuno-assay.

استقلاب الكالسيوم والفسفات والحفاظ على الهيكل العظمي يقع تحت سيطرة هرمون الدرقية PTH (انظر شكل 7-2). تأثيره على العظم قد يحدث عن طريق ناقضات العظم osteoclasts لتحرير الكالسيوم والفسفات. ويعمل هرمون الدرقية في النيب الكلوي ليقول من إعادة امتصاص الفسفات ويزيد إعادة امتصاص الكالسيوم. إن تكوين 1 - 25 دايهيدروكسي  $3(OH_2)$  1.25 D3 (انظر بعده) يعجل به هرمون الدرقية فيزيد امتصاص الكالسيوم في الأمعاء. التأثير النهائي لهرمون الدرقية هو ارتفاع الكالسيوم في البلازما وانخفاض الفسفات. ولكن أيهما المهيمن في الحالات المختلفة غير مؤكد.

إن إفراز هرمون الدرقية يتحكم فيه معدل الكالسيوم الشارد في البلازما بشكل أساسي بواسطة التلقيح الراجع feedback فارتفاع الكالسيوم الشارد يثبط



افراز الهرمون بينما انخفاض الكالسيوم بنه إفراز الهرمون. ولم يكتشف أي عامل مباشر آخر يتحكم في افراز الهرمون، ولكن تزامن فرط التنسج الدرقي para-thyroid hyperplasia في بعض المرضى مع فرط الدرقية الأولى وارتفاع كالسيوم البلازما يوحي بوجود عامل آخر.



شكل ٧ - ٢

العوامل الرئيسية التي تتحكم في استقلاب الكالسيوم. الهدف الأساسي هو تنظيم معدل كالسيوم البلازما.

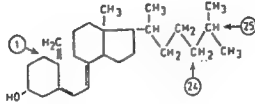
#### الكالستونين Calcitonin

الكالستونين هرمون آخر يتحكم في الكالسيوم تفرزه الخلايا حول جريبات الدرقية parafollicular cells وهو عديد الببتيد المكون من اثنين وثلاثين حمضاً أمينياً و١ - ٧ جسر ثنائي السلفيد 7 - 1 في الطرف الكربوكسيلي وهو يعمل بطريقة أسرع من هرمون الدرقية ويحد من عمل ناقضات العظم ويخفض كالسيوم البلازما ولكن دوره الفيزيولوجي مشكوك فيه. إن سرطانات الدرقية النخاعية medullary carcinoma of the thyroid تفرز مقادير كبيرة من الكالستونين ومعدلاته العالية في الدم اختبار تشخيصي مفيد ولا يصحبه اضطراب واضح في استقلاب الكالسيوم. يمكن استغلال تحقن الكالستونين العلاجي في علاج داء باجت العظمي Paget's disease of bone وفرط الكلسمية.



## فيتامين د٣

يعتبر فيتامين د٣ جهازاً هرمونياً معقداً. يحصل عليه الجسم جزئياً بالتصنيع في الجلد وجزئياً من الغذاء. فالأمواج تحت البنفسجية أقل من ٣١٥ نانوميتر تحول الديهيدروكولستيرول - ٧ الموجود في البشرة إلى ما قبل الكولكلسيفيرول pre-cholecalciferol الذي يزامر isomerises تدريجياً إلى الكولكلسيفيرول أو فيتامين د٣ (شكل ٧ - ٣).



شكل ٧ - ٣

الكولكلسيفيرول أو فيتامين د٣. ذرات الكربون في المواضع ج - ١ وج - ٢ وج - ٣ موضحة في الشكل.

فيتامين الغذاء الذي يستعمل في العلاج هو ايرقوكلسيفيرول ergocalciferol د٢. في الكبد تتم هدركلية د٢ ود٣ في الموضع «٢٥» ليتكون ٢٥ هيدروكسي كولكلسيفيرول 25 hydroxy cholecalciferol (25 OH D3) وفي الكلية تتم هدركلية أخرى في الموضع «١» وهذه الخطوة يجعل بها هرمون الدرقية والناتج هو ١ - ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول 1 - 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> والذي يكتب أحياناً «1 - 25 DHCC» وهو هرمون ذو قدرة وفاعلية فائقة. مشتقات «د٢» ود «٣» لها نفس القدرة والفاعلية. إن دور ثنائي الهيدروكسي كولكلسيفيرول هو تعزيز امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وتكلس calcification مطلق العظم. في الكلية قد يتكون ٢٤ - ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول و٢٤ - ٢٦ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول ولكن كليهما خامل نسبياً.



## مرض العظام الاستقلابي

### Metabolic Bone Disease

يشير هذا المصطلح إلى مرض العظام العام رغم أنه قد لا يكون منسقاً أو منتظماً بالمقارنة مع مرض العظام الموضعي localized مثل الأورام الأولية والثانوية وداء باجيت. هنالك أسباب كثيرة وعوامل مترابطة معروفة ولكن الأساسية منها تقع في ثلاثة أشكال.

### تخلخل العظام Osteoporosis

هو أكثر امراض العظام العامة انتشاراً وهو يحدث نقصاً في حجم العظام نتيجة لعدم التوازن بين تكوينها وارتشافها resorption ولا ندري أيها أهم من الآخر. أما بقية العظم فطبيعية نسيجاً وكيميائياً. نسبة لأن العظم يظهر طبيعياً ولأن الحالة تحدث نتيجة لضمور في العظم لا نجد حداً فاصلاً بين الهيكل العظمي الطبيعي والتخلخل osteoporotic.

الملاحظ السريرية: لا يوجد تغير محدد في الصحة العامة والعظم في حد ذاته ليس مؤلماً. وبالرغم من ذلك فالألم هو شكاوى عامة لأن العظم المتخلخل هش وقابل للتشويه والكسر فإلم الظهر مألوف وسببه وهط جسم الفقرة vertebral body collapse أو التهاب المفصل التنكسي degenerative arthritis الذي يترافق مع التخلخل. كثير من المرضى يصابون بكسر في الضلع أو أحد العظام الطويلة نتيجة إصابة طفيفة نسبياً. من العلامات الجسدية - نقص في الطول والحداب kyphosis ونقصان الجزع الغير متناسق مع طول الأطراف وتلتقي الأضلاع السفلى مع العرف الحرقفي iliac crest كما توجد طية crease في الجلد عبر أعل البطن.

الأسباب: التخلخل الذي يتطور ببطء علامة طبيعية للكبر، ففي سن السبعين يصبح حجم الهيكل العظمي في المتوسط نصف حجمه عند الشباب. إذن إذا اعتبر التخلخل ظاهرة طبيعية من ظواهر الشيخوخة أصبح الأمر مثيراً



للتقاش حول اعتبار التخلخل مرضاً. وبما يقع الأشخاص الذين يعانون من تخلخل شديد مصحوب بالأعراض، في النهاية القصوى لمنحنى التوزيع الطبيعي normal distribution curve.

الاياس Menopause: يبقى حجم الهيكل العظمي على حالته حتى الاياس وبعد ذلك يبدأ الهيكل في الضمور ربما نتيجة لانقطاع الايستروجين. كما هو الحال في الشيخوخة يكون الوضع أكثر حدة لدى بعض الأشخاص من غيرهم.

التثبيت Immobilization: إن الضغط الطبيعي على العظام ضروري للحفاظ على تركيبها الطبيعي. عدم الحركة والنشاط العضلي لأي سبب من الأسباب يؤدي إلى ضمور العظم ضموراً موضعياً أو عاماً.

التهاب المفصل الرثائي Rheumatoid arthritis: إن التخلخل الموضعي في المفصل المصاب علامة مميزة ولكن التخلخل العام شائع أيضاً ربما نتيجة للتثبيت أو استعمال الكورتيكوستيرويدات (انظر بعده).

الاضطرابات الصمائية Endocrine disorders: عوز الهرمونات الجنسية يعجل بتخلخل العظام. كما قد يحدث هذا التخلخل مع فرط الدرقية. ومن أسبابه الرئيسية زيادة وظيفة الهرمون الكظري السكري أما تلقائياً أو في حالات متلازمة كوشنغ أو نتيجة لتعاطي جرعات دوائية من الكورتيكويدات الطبيعية أو المصنعة (انظر الفصل الثامن).

تكون العظم الناقص Osteogenesis imperfecta: من الاضطرابات الوراثية التي تظهر في شكل كسور متعددة في مقتبل العمر ولكن في البالغين لا يمكن تمييزه من التخلخل الغامض. قد يصبح لون الصلبة sclera أزرقاً نتيجة لخلل في تكوين الكلاجين والذي يعتقد أنه السبب في الحالة التي تطرأ على العظم.

أسباب أخرى: قد يحدث التخلخل من سوء التغذية الشديد طويل الأمد وفي بعض المرضى لا يعرف سبب التخلخل (التخلخل الغامض Idiopathic osteoporosis).



التشخيص: النتائج الكيميائية طبيعية. فإذا تطور التخلخل سريعاً نجد ارتفاعاً في كلسيوم البول. التصوير الشعاعي يظهر النقص في كثافة العظم ولكنه مؤشر ضعيف وقد يكون من الضروري فقد ٥٠٪ من حجم الهيكل قبل أن نرى تغيراً محسوساً. المؤشر المميز حقاً هو أن قشرة العظم تضعف وتختف العلامات التريبية كما أن وهط collapse الفقرات الذي يسبب أسفينة wedging تغيير مميز يرى عادة في منطقة D٦ إلى L٢ D6 to L2 وقد يوجد في مناطق أخرى. أن وهط الفقرات الناتج عن داء نقيلي metastatic disease أو درن يمكن التعرف عليه بوجود تحريك في الأجزاء المتاخمة للعظم خاصة في الأقواس العصبية neural arches. في بعض الأوقات تنفتق الأقراص الفقرية vertebral discs herniate داخل الأجسام الفقرية مسببة مايسمى بمنظر «سمك القد cod fish» ولكن هذه الظاهرة غير مألوفة وقد تشير إلى تلين العظام osteomalacia.

العلاج: إن علاج تخلخل العظام غير مرض. فكيسور العظام الطوال تلتحم طبيعياً ويصبح وهط الفقرات غير مؤلم بعد عدة أسابيع كما أن مساندة العمود الفقري Spinal Support تسكن آلام الفصال العظمي osteoarthritis ولكن عامة فوائدها ضئيلة. الحفاظ على النشاط الجسدي الطبيعي وتناول غذاء طبيعي متنوع قد تكون مفيدة. في هذه الأحوال لا يمكن إعادة العظم إلى حالته الطبيعية بأي نوع من العلاج إلا بإزالة الأسباب التي أدت إلى التخلخل وأفضل نتيجة نرجوها هي إيقاف المرض أو حتى إبطاء تطوره. كان يزعم أن جرعات صغيرة من الكلسيفيرول مفيدة ولكن هذا الزعم لم يجد قبولاً.

الايستروجينات في النساء بعد الأياس توقف تطور تخلخل العظام ولكنها لن تعكسه. في حالة وجود الرحم يصبح العلاج الدوري بالبروجسترون ضرورياً كإجراء أمني. كما يمكن استعمال الأندروجينات في حالة عوز الأندروجينات عند الرجال. وينصح باستعمال ما يطلق عليها اسم الأندروجينات الغير تذكيرية ولكن دون دليل قاطع يؤكد جدواها.

الإنذار: الشكل المألوف من التخلخل بعد الإيلاس أو التخلخل الشيخوخي



senile هو الذي يتطور ببطيء ولكنه لا يجعل بالموت إلا بزيادة خطورة التعرض للكسور. التدخل الشيخوخي وآثاره تشير مشكلة صحية خطيرة في المملكة المتحدة والخطوات الوقائية الفعالة متاحة الآن.

### تلين العظام Osteomalacia والرخد Rickets

كلا الاسمين يشيران إلى نفس الحالة إلا أن كلمة «الرخد» تستخدم عند الأطفال بينما «تلين العظام» تستعمل عند الكبار وتبين الملامح النسجية (انظر المرضيات بعد).

#### الملاح السريرية

الأطفال: قد يكون الطفل عليلاً ونموه بطيئاً ويشكو الطفل الأكبر سناً من آلام المفاصل والأرجل وفي الحالات الجلية تتورم المفاصل (خاصة المعصم والمفاصل الضلعية الغضروفية costo-ondrial joints) وقد يحدث تشوه هيكلية. الكبار: الشكوى السائدة هي الألم المرتبط بالمفاصل أو العظام الطويلة خاصة عظام الأرجل وقد يوجد إلام عظمي bony tenderness ومشية المريض متهاذلة waddling gait نتيجة الألم وضعف العضلات الداني proximal التي يسببها عوز فيتامين د.

المرضىات: معدل الكلسيوم في البلازما يميل إلى النقصان مؤدياً إلى فرط الدرقية الثانوي الذي يسبب هبوطاً في فوسفات البلازما وارتفاعاً في الفوسفاتاز القلوية في البلازما. في بعض المرضى ولأسباب غير واضحة لا تحدث الاستجابة الدرقية المتوقعة فيزداد نقصان كلسيوم البلازما مؤدياً إلى التركزز tetany. إن تكوين المطرق matrix في العظم طبيعي ولكن تتأخر عملية التكلس حتى أن الأرفية seams العظمية تصبح واسعة وأكثر انتشاراً عن الطبيعي. أما في الأطفال تحتل الصفائح المشاشية epiphyseal plates بطريقة معقدة لكنها مميزة.

السيبات: رخد الطفولة الكلاسيكي الذي كان سائداً في المجموعات الصناعية الصغيرة في النصف الأول من هذا القرن كان نتيجة لسوء التغذية، كما



يبدو، ولكن لم يتم التوصل إلى سبب عوز انتاج الفيتامين د في الجلد. لقد اختفى الرخد تماماً، تقريباً، في المملكة المتحدة أثناء وبعد الحرب العالمية الثانية نتيجة للحملة الصحية المكثفة لتشجيع إضافة الفيتامين د القموي لغذاء الرضع والأطفال. في الآونة الأخيرة عاود الرخد الظهور في المملكة المتحدة في الأطفال والشباب والحوامل من النساء من الذين يتمون للعنصر الآسيوي. سبباته في هذه المجموعة غامضة وبالتأكيد ليست نتيجة للإهمال ومهما كان السبب فإن الإضافات الغذائية أصبحت مفضلة وسوف تقضي على الرخد مرة ثانية. تلين العظام التغذوي قد يوجد بين المرضى كبار السن خاصة بين النساء. في الحالات الأخرى قد يكون تلين العظام ثانوياً لمرض آخر مثل سوء الإمتصاص المعوي (خاصة الداء الجوفي Coeliac disease عند البالغين) أو الهبوط الكلوي المزمن. كما أن عوز الفيتامين د قد يكون نتيجة للمعالجة طويلة المدى بمضادات الاختلاج anticonvulsant.

الرخد المقاوم لفيتامين د (Vitamin D-resistant rickets) : هناك بعض المتلازمات النادرة نسبياً - أغلبها وراثي وبعضها مكتسب سببها عيوب في وظائف النبيت الكلوية التي تؤدي إلى الرخد. ربما يكون نقص الفوسفاتيمية العائلي أكثرها شيوعاً وهي ناتجة عن عيب في الإمتصاص النببي للفوسفات. التغيرات الشعاعية والنسجية في هذه المتلازمات لا تختلف عنها في الرخد التغذوي ولكن كيميائيتها تختلف باختلاف الأسباب. الخصائص السريرية هي أن الرخد لا تعالجه جرعات فيزيولوجية من الكلسيفيرول (لذا هذا الإسم) ولكنه يستجيب لجرعات كبيرة مصحوبة بخطوات أخرى مناسبة للوصول إلى كيميائية طبيعية في البلازما.

### التشخيص

إن الشك المبني في الحالة ظرفي يعتمد على ظهورها في مجموعة عرقية وعلى ظروف اجتماعية وأمراض مهتة predisposing. الصورة الأكلينيكية المتكاملة هي في حد ذاتها تشخيصية ولكن الحالات المتمثلة في ألم ومشية غير



طبيعية هي الحالات الأكثر حدوثا. الصورة الشعاعية طبيعية في أغلب الحالات ولكن في الحالات الشديدة تظهر مناطق لوزر looser's zones النمذجية (الكسور الكاذبة pseudo fractures أو كسور الحلاب milkman) فهي أشرطة ضيقة تشبه الكسور الغير مكتملة ترى عادة في الفروع العاني pubic ramus وفي حافة الكتف scapula والترقوة clavicle والضلوع وعنق عظم الفخذ neck of femur. وفي الأطفال تظهر التغيرات المميزة في الصفائح المشاشية وأحيانا ترى فقرات سمك القد cod-fish vertebrae.

ربما يكون المؤثر الكيمحيوي الوحيد هو ارتفاع الفوسفاتاز القلوي في البلازما والعظم ولكنه مؤشر لايعول عليه في سن المراهقة لأن معدلته يرتفع عادة عند البلوغ. كما ينخفض معدل كلسيوم البلازما ولكنه انخفاض ضئيل. ويبدو أن فرط الدرقية الثانوي الذي يحدث بمنع استمرار انخفاض الكلسيوم كما أنه يؤدي إلى انخفاض نمطي في فوسفات البلازما. كلسيوم البول مؤشر لا يعول عليه. وقد نجد دليلا كيمحيويا لسبب مستبطن مثل القصور الأنوبي الكلوي renal tubular failure أو سوء الإمتصاص المعوي intestinal malabsorption.

العلاج: إضافة الكلسيفيرول للأكل يعالج النوع التغذوي نظريا، تناول كميات فيزيولوجية مثل ٢٥ ميكروجرام (١٠٠٠ وحدة) يوميا كافية ولكن في الحقيقة ١,٢٥ مليجرام (٥٠٠٠ وحدة) يوميا لمدة قصيرة ذات فائدة أكيدة ويجب أن تليها إضافات صيانة maintenance supplements بمعدل ٢٥ ميكروجرام تقريبا يوميا. أما في حالة النوع الثانوي secondary form قد يحتاج المريض إلى جرعات أكبر ولمدة أطول مع إضافات أخرى تعتمد على الظروف السائدة.

الإنذار: يزول الألم بعد عدة أسابيع ويكتمل الإلتئام الشعاعي بعد عدة شهور. فإذا لم تعط الإضافات العلاجية غالبا ما يتكسر المريض.



## مرض فرط الدرقية العظمي Hyperthyroid bone disease

### (التهاب العظم الليفي Osteitis fibrosa)

التهاب العظم الليفي صورة من صور فرط الدرقية الأولى الغير مألوفة نسبيا (انظر ص ١٦٠) وفي الحالات الشديدة مثلا تظهر شراخ العظم الغير مكلس زيادة في الخلايا ناقضة العظم osteoclasts وعادة تكون عديدة النوى multinucleated وتتعدد على طول سطح الترابيق الذي يصبح غير متناسق وغير منتظم من جراء تحريب العظم. ويرتفع النقي marrow بأنسجة ليفية. الشراخ الكاملة للعظم تظهر اتساعا وامتدادا للرفاء العظمي osteoid seam حتى في حالة فرط الدرقية الأولى المصحوب بارتفاع في كالسيوم البلازما أما في حالة فرط الدرقية الثانوي فيكون الرفاء العظمي أكثر وضوحا. شعاعيا نجد نقصا في المعدنة demineralisation كما تزداد كثافة العظم في بعض الأحيان. أما المظهر المميز فهو التآكل تحت السمحاق subperiosteal erosion الذي يرى بوضوح كامل في السلااميات phalanges، فتتطمس معالم التركيب العظمي وتصبح غير واضحة وكأنها خارج منطقة التركيز out of focus خاصة في صور الجمجمة الجانبية وقد نجد أكياسا cysts عرضها عدة ستمترات في العظام الطويلة. أما العلاج فيتمركز في علاج فرط الدرقية (انظر صفحة ١٦٣).

### الحثل العظمي الكلوي Renal osteodystrophy

يطلق هذا الاسم على مرض العظام الذي يحدث عادة في اليوريمية المزمنة chronic uraemia وفي مرضى الديال الدموي المزمن haemodialysis فهي ليست حالة قائمة بذاتها، ولكنها تتكون من مزيج من التغيرات كتلين العظم وفرط الدرقية الثانوي. وقد تغطي بعض الملامح في بعض المرضى بناء على درجة استجابة الدرقية مثلا. في بعض الأحيان توجد زيادة ملحوظة في كثافة العظم (تصلب العظم osteosclerosis) لأسباب غير معروفة وقد تظهر في شكل اتساع في الصفائح الفقرية vertebral plates مؤدية إلى الشكل الذي يطلق عليه اسم



النخاع الشوكي ذو القميص الغليظ rugger jersey وقد يكون العلاج عسيراً. ولكن ١ - ٢٥ ثنائي الهيدروكسي كولكل سيفيرول مفيد لأنه يرفع معدل كلسيوم البلازما وقد تصبح إزالة الغدد الدرقية المتضخمة ضرورية.

### كلسيوم وفسفات البلازما

إن معدل كلسيوم البلازما الطبيعي حسب الاختبارات المعملة العديدة هو ٢,٣ إلى ٢,٦ مليمول في اللتر (٩,٢ إلى ١٠,٨ مليجرام في كل مائة مليلتر) مع افتراض أن الدم سحب بدون ركود وريدي Venous stasis وأن المريض صائم. يوجد كلسيوم البلازما في ثلاثة أشكال أي ٦٥٪ مشارد ionized و ٣٠٪ ملتصق بالبروتين protein-bound (غالباً الألبومين) و ٥٪ مركب في جزيئات عضوية صغيرة مثل السرات. التغيرات التي تطرأ على معدلات البروتين نتيجة لهذا الالتصاق تؤدي إلى تغيرات في معدلات كلسيوم البلازما، والتعديل المناسب هو أن يزداد معدل الكلسيوم ١,٠ مليمول في اللتر لكل ٦ جرامات من الألبومين كلما انخفض معدل الألبومين البلازما إلى أقل من ٤٠ جرام في اللتر. ويخفض بنفس القدر كلما ارتفع معدل الألبومين إلى أكثر من ٤٠ جرام في اللتر. هذا النوع من التعديل لا يؤثر كثيراً في الممارسات الفعلية.

المعدل الطبيعي لفسفات البلازما يتراوح بين ٠,٨ إلى ١,٤ مليمول في اللتر (٢,٥ - ٤,٣ مليجرام في كل ١٠٠ مليلتر) ويميل إلى الانخفاض بعد تناول وجبة الطعام.

### فرط الكلسمية Hypercalcaemia

#### اللامح السريرية

إن ارتفاع معدلات كلسيوم البلازما ولو ارتفاعاً بسيطاً من المعدل الطبيعي له دلالة هامة إذا كان مستمراً ولكن فرط الكلسمية إلى ٣,٠ مليمول في اللتر لا تسبب أعراضاً. حتى إذا وصل معدلاً إلى ٣,٥ مليمول في اللتر لا يعني ذلك أنها لابد أن تسبب أعراضاً مرضية. تظهر الأعراض إذا ارتفعت المعدلات إلى أعلى



من ذلك ولكنها أعراض غير محددة، أهمها ضعف العضلات وفقدان الشهية والغثيان والإمساك والنحول والبول والمغشاش والتغيرات العقلية التي تتراوح بين الخمول والخرف.

العلامات الجسدية المميزة تظهر في العيون في شكل التهاب القرنية الشريطي (ترسبات الكلسيوم في حافة القرنية) وترسبات الكلسيوم في الملتحمة التي تظهر على شكل حطاطات صغيرة متلاثة في الشق الجفني. أما في التخطيط الكهربائي للقلب نجد قصراً في فاصل كيو-ت Q-T interval.

#### التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

إن قياس كلسيوم البول لا يفيد في التشخيص التفريقي كما أن فسفات البلازما قد يكون مضللاً. وحسابات تصفية الفسفات phosphate clearance ليست أفضل من غيرها بكثير.

الأحوال المحيطة والمتزاملة والمقاسبات الهرمونية والصور الشعاعية للعظام هي التي تثبت الأسباب. إن القائمة الكاملة لأسباب فرط الكلسمية طويلة للغاية ولكن الأسباب الهامة منها موضحة بالجدول رقم ٧ - ١.

جدول رقم ٧ - ١

| أسباب غير مألوفة   | أسباب مألوفة   |
|--|--|
| الغرناوية<br>الانسمام بفيتامين د<br>ملرات البول التيزيدية<br>داء أديسون<br>فرط الدرقية<br>فرط الكلسمية في سن الرضاعة<br>فرط الكلسمية العائلية الخفيفة. | فرط الدرقية<br>أمراض خبيثة مصحوبة أو غير مصحوبة بنقائل عظمية |



## المسلاج

فرط الكلسمية لا يتطلب علاجاً حتى تؤدي الاختبارات إلى تشخيص محدد وبعدها يتم علاج الداء الأولي.

أما العلاج الفوري لفرط الكلسمية الشديد الذي تصحبه أعراض هو:-

١ - تعويض نقص الماء والملح.

٢ - الكلورتيكويدات تساعد في حالة المرض الخبيث والغرنأوية sarcoidosis والأنسام بفيتامين د.

٣ - الفسفات ويمكن تناولها فمويًا في شكل فسفات الصوديوم في جرعة قدرها ٥٠٠ مليجرام من معدن الفسفور يغطي مرتين إلى ست مرات يوميًا، ومفعوله سريع وفعال ونتائجه تستمر عدة أيام، أما استعماله لأمد طويل فقد يتسبب في تكلس الأنسجة الرخوة soft tissue.

٤ - الكلستونين قد يكون فعالاً.

٥ - ميترماينين.

## نقص الكلسمية Hypocalcaemia

### المسلاج السريرية :

نقص الكلسمية الخفيف (٢,٠ مليمول في اللتر مثلاً) لا يسبب أي أعراض. أما إذا كان أدنى من ذلك فيؤدي إلى المذل paraesthesiae حول الفم وفي الأطراف ثم مغص العضلات muscle cramps فالتكزز tetany (التشنجات المشية المؤلمة painful flexor spasms) والاختلاجات convulsions. نقص الكلسمية الدائم طويلاً أقل وضوحاً وقد يأتي في شكل وسن lethargy ومغص وأعراض عقلية مقرونة بالإكتئاب depression والذهان psychosis أو بالصرع منفرداً.

الاختباران السريريان الأساسيان لنقص الكلسمية مصممه للكشف عن التكزز الخفي latent tetany.



#### علامة شغوستك Chvostek's sign :

تحتوي على مراقبة تقلص عضلات الوجه في ركن الفم وفي الحدود نتيجة ضربة خفيفة على فروع العصب الوجهية عندما تخرج من الحافة الأمامية للغدة النكافية في ذلك الجانب من الوجه. بعض هذه الحركات قد تشاهد في كثير من الأصحاء ولكن التقلصات السريعة خاصة إذا كانت تتغير مع مرور الزمن فهي مميزة.

#### علامة تروسو Trousseau's sign :

تستبط بنفخ كفه cuff مقياس ضغط الدم حول أعلى الذراع إلى أن يزيد عن ضغط الدم الانقباضي والانتظار على هذا الحال. التقلص العضلي في الساعد والذي يؤدي إلى المظهر المميز للطبيب المولد والذي نشاهده في حالات التكرز لا يظهر في الأصحاء في أقل من ثلاثة دقائق.

#### التشخيص التفريقي

- ١ - عوز فيتامين د Lack of vitamin D نتيجة لسوء التغذية (؟) أو عوز أشعة الشمس أو أمراض كلوية.
- ٢ - سوء الامتصاص Mulabsorption.
- ٣ - عيب الأنابيب الكلوية Renal tubular defects
- ٤ - قصور الدرقية.

إن نقص كلسيوم البلازما لأي سبب ما قد يؤدي إلى فرط الدرقية الثانوي لذا فإن ملاحظته (تدني فسفات البلازما وارتفاع الفسفاز القلوي) لا تساعد في التشخيص التفريقي. في حالات قصور الدرقية يميل فسفات البلازما إلى الارتفاع بينما يكون هرمون الدرقية منخفضا ولكن هذه الظواهر قد تشير فقط إلى اخفاق الدرقية عن الاستجابة لنقص الكلسمية الناجم عن أسباب أخرى.

التشخيص النهائي يعتمد على وجود سبب محتمل أو عدمه أو ربما يعتمد على الاستجابة للعلاج.



## العلاج:

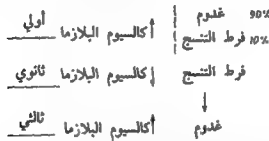
إضافات الكالسيوم الفموي غير فعالة نسبيا ويحتاج المريض إلى أعداد كبيرة من الأقراص، إن الأقراص الفوارة أفضل من غيرها ويمكن أن يحصل المريض على ٤٠٠ مليجرام من الكالسيوم من كل قرص، وهناك شراب متوفر. في المعالجة طويلة المدى يحتاج المريض إلى الكسيفيرول الفموي ومقدار الجرعة تحدده الحالة وسيتم بحث ذلك فيما بعد (انظر قصور الدرقية ص ١٦٧) ولا حاجة لاستعمال حقن الكسيفيرول.

علاج الحالات الغير طارئة هو علاج الداء المستبطن.

العلاج الطارئ هو حقن غلوكونات الكالسيوم المائي بتركيز ١٠٪ في الوريد ببطء. فالجرعة هي ١ - ٢ جرام أي ١٠ - ٢٠ مليلتر ويمكن تكرارها حسب ما تملية الضرورة أو يمكن إعطاؤه بترتيب وريدي ببطء مخفف في الملح الفيزيولوجي. هناك خطورة قصوى من فرط تقدير الجرعات الذي قد يؤدي إلى اضطراب نظم القلب cardiac arrhythmias.

## فرط الدرقية

يمكن التعرف على ثلاثة أنواع من فرط الدرقية. الشكل ٧ - ٤ يوضح معالمها الرئيسية.



شكل ٧ - ٤ أنواع الدرقية الثلاث. اتجاه تغير معدل كالسيوم البلازما والمرضيات في الغدة الدرقية موضحة.

## الأولى

سببه الإطلاق المفرط المستقل لهرمون الدرقية.



## الملامح السريرية :

هذا الداء يصيب النساء أربع مرات أكثر من الرجال وعادة في منتصف العمر أو ما بعد ذلك . ويعتبر الآن من الحالات الشائعة نسبياً . والتاريخ الطبيعي للمرض يغطي سنوات طويلة ولكن لا ندري لماذا يختلف المسار اختلافاً كبيراً مع اختلاف الأشخاص .

عند التشخيص ، حوالي نصف المرضى لا يشكون من أي عوارض مرضية ويكون كلسيوم البلازما قد تم قياسه أثناء التنظير screening أو عند إجراء الاختبارات لأمراض أخرى ، أما بقية المرضى فيعانون من حصي كلوية renal calculi ولكن بعضهم يشكون من أعراض سببها المباشر فرط الكلسمية والتي تتضمن الفتور والضعف (خاصة ضعف اليدين والقدمين) ، والقهم ونقص الوزن والعطش والبرال والإمساك والحرق . وفي بعض الحالات النادرة قد يعانون من التقرح الهضمي peptic ulceration والتهاب البنكرياس وقليل من المرضى يعانون من أمراض عظمية . أن تشجيع العنق المسبق قد يكون من العوامل المؤهبة predisposing .

إن الفحص الجسدي لا يثبت التشخيص فنسبة كبيرة من المرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم ونسبة الإصابة بداء السكري أكثر مما يتوقع حدوثها بالمصادفة . كما يلاحظ التكلس القرني corneal calcification (انظر تحت فرط الكلسمية ص ١٥٦) والنشوة العظمي ولكن من غير الطبيعي وجود تورم دريقي محسوس في العنق .

## المرضى :

عادة نجد تورماً محيداً في إحدى الغدد الدرقية بينما تكون الأخرى ضامرة atrophied وقلما يكون الورم سرطانياً . في ١٠ - ٢٠٪ من المرضى بعض أو كل الغدد تكون متضخمة نسبياً . وتحتوي الغدومات على الخلايا الرئيسية chief cells بينما نجد خلايا «بصفاء الماء» water clear في الغدد المتضخمة وعادة تكون



النسبة خليط بين الاثنين ولا يمكن تمييز فرط التنسج من الغدوم في كل الحالات لذا فهناك شك هل هي غدومات متعددة أم هي في الحقيقة غدة مفرطة التنسج ، وقد يكون غدوم الدرقية جزءاً من ورام غدومي صباوي متعدد multiple endocrine adenomatosis (انظر الفصل الثالث عشر).

قد تتغير الوظائف الأنبوبية التي عادة ما تكون معكوسة reversible ، ولكن قد يحدث كلاس كلوي nephrocalcinosis وعطل كلوي دائم . إن ارتفاع كلسيوم البول يساعد على تكوين الحصى الكلوية .

لا محالة من وجود المرض العظمي لكنه عادة خفيف ولا يمكن اكتشافه بالصور الشعاعية العادية . قد وصفت الملامح سالفاً .

### التشخيص:

مساعد في الحالات التي تكون فيها التغيرات الشعاعية نمطية يمكن الاشتباه في التشخيص من الملامح السريرية ولكنها في كل الحالات تحتاج إلى الإنبات الكيمحيوي . كلسيوم البلازما هو المفتاح إلى التشخيص - يجب سحب الدم من المريض وهو صائم دون ركود وريدي venous stasis . المعدل العالي الدائم إلى أعلى من ٢,٦ مليمول في اللتر يعتبر مؤشراً هاماً ولكن في بعض الأحيان يتأرجح المعدل وقد يكون طبيعياً أحياناً أو حتى لفترات طويلة . لذا فإن تكراؤ قياس الكلسيوم على مدى عدة أشهر ضروري ومفيد ويقودنا للوصول إلى التشخيص بالابعاد والاستثناء exclusion لأنه في هذه الأثناء يمكن التأكد من عدم وجود مرض خبيث أو غرناوية sarcoidosis أو انسجام الكلسيفيرول ، وقد يكون قياس معدل بروتين البلازما ضرورياً . فرط الكلسمية الخفيف قد يسبب ارتفاع في البروتينات أو قد يخفّضه نقص البروتينات ويمكن تطبيق عامل التحويل conversion factor ولكن قليلاً ما نحتاج إليه (انظر صفحة ١٥٦) ، قد يكون معدل هرمون الدرقية في البلازما مفيداً خاصة إذا كان مرتفعاً ارتفاعاً غير منطقي بالتقارنة مع كلسيوم البلازما ولكن المعدل قد لا يخرج من النطاق الطبيعي في كثير من الحالات .



انخفاض فسفات البلازما (أقل من ٨,٠ ملليمول في اللتر) متوقع ولكن المعدل طبيعي في أحوال كثيرة خاصة إذا تزامن معه قصور كلوي . فسفاتز البلازما طبيعي عادة إلا إذا وجد مرض عظمي واضح . إفراغ الكليسيوم البولي عال في كثير من الأحوال ولكن عوامل كثيرة تتحكم فيه خاصة الكمية التي يتعاطها المريض في غذائه والوظيفة الكلوية ، لذا لا يمكن الاعتماد عليه .

أجريت اختبارات أخرى مثل كبت الكورتيكوستيرويدات والتعامل الكلوي للفوسفات ولكن لم تؤكد فائدتها .

### العلاج :

وجد أن أعداداً متزايدة من المرضى الذين لا يعانون من أعراض أو أن شكاوهم طفيفة أو متقطعة مصابون بفرط الدرقية . يلزمنا هذا بالتفكير في العلاج التحفظي . وبعض المرضى يعالجون بهذه الطريقة في الوقت الحاضر . هناك شك في سلامة اتباع هذا النهج وهناك ادعاء بأن التلف الكلوي البطيء المتطور يجعل العلاج بالجراحة الزامياً . وبالرغم من ذلك فإن بعض المرضى يتحسنون بالعلاج التحفظي ويتجنبون المضايقات والتعاب والأخطار وندبات الجراحة لسنين طويلة . إن المراقبة المنتظمة ومراجعة قياس كليسيوم البلازما وتقدير الوظيفة الكلوية أمر ضروري وهام . إن المرضى الذين عانوا من حصاة كلوية أكثر تعرضاً للخطر ويوصى بإجراء عملية جراحية لهم وحتى إذا رفضوا الجراحة قد تمر سنين طويلة قبل أن تتكون حصاة أخرى .

أي علاج طبي آخر باستثناء العلاج التحفظي لا يفيد كثيراً ، ينصح البعض بإعطاء الايستروجين للنساء بعد الأياس ولكن قد لا يكون له أثر كبير ، تناول فسفات الصوديوم قد يساعد في تخفيض كليسيوم البلازما ولكن هذا الأسلوب من العلاج يحمل مخاطر التكلس المتبذ ectopic calcification ولكن قد يكون مناسباً للاستعمال طويل المدى كمحاولة أخيرة .

العلاج النهائي والحاسم هو الجراحة ، قد تكون العملية الجراحية صعبة .



إن تحديد موقع الورم قبل الجراحة مرض نوعاً ما خاصة إذا كان الورم صغيراً وفي هذه الحالات يصبح توضع الورم مفيداً للغاية. بدأت تظهر نجاحات التفرس الاشعاعي بينما الأمواج فوق الصوتية والتفرس التصويري المقطعي CT scanning مازالت تحت الاختبار. قياس هرمون الدرقية في عينات الدم المأخوذة من الأوردة التي تنزح drain العنق قد يجد مصدر الإنتاج المفرط.

من الأفضل أن يتأكد الجراح من كل الغدد بواسطة المقطع الجمعيدي frozen section بالإضافة إلى إزالة الورم، أما في حالة فرط التنسج hyperplasia فيتترك جزءاً من غدة واحدة في موضعه. إذا لم يوجد ورم في العنق يجب استكشاف النصف العلوي upper mediastinum وقد يكون من الضروري بضغ القص sternotomy. الاستكشاف يجرب الطبقات النسيجية ويجعل العملية الجراحية الثانية أكثر وعورة لذا من الأجدر أن تكون العملية الأولى حاسمة.

أما في حالة المرضى الذين يعانون من مرض عظمي فلا يحتاجون لتحضير قبل إجراء العملية ولا داعي لتخفيض كلسيوم البلازما إلا إذا كان مرتفعاً ارتفاعاً يجعل المريض عرضياً. symptomatic. فرط الكلسمية الخفيف والمتوسط لا خطر منه أثناء التخدير. أما المرضى الذين يعانون من مرض عظمي تناول الكلسيفيرول أو مستقبلاته تقلل من شدة الهيكلة العظمي للكلسيوم مستقبلاً. بعد الجراحة يجب فحص المريض من أجل التكرز الخفي latent tetany وتكرار قياس كلسيوم البلازما. قد يحدث انخفاض في كلسيوم البلازما خلال اثني عشرة ساعة ولكنه أكثر حدوثاً بعد عدة أيام، انخفاض الكلسيوم لأقل من المستوى الطبيعي مرض لأنه مؤثر لنجاح العملية ولكنه يجب منع أي انخفاض آخر بتناول الكلسيوم فموياً أو في الوريد مع الكلسيفيرول حسب ما تلميه الضرورة (انظر علاج قصور الدرقية ص ١٦٨).

إن متابعة المريض على المدى الطويل مرغوب فيها لاكتشاف الرجعة إذا بدرت. بعد إجراء العملية الناجحة تلتئم العظام تماماً وتوقعات الحياة تصبح طبيعية ولكن ارتفاع ضغط الدم والتلف الكلوي قد تدوم وتفسد النتيجة.



## فرط الدرقية الثانوي

### Secondary Hyperparathyroidism

يحدث عندما تنب الدريقات لتفرز كميات فائضة من الهرمون نتيجة لانخفاض المستمر لكليسيوم البلازما لأي سبب من الأسباب.

الملامح السريرية :

الصورة التي يتمثل فيها فرط الدرقية الثانوي يسيطر عليها المرض المستبطن underlying disease. فرط الدرقية الثانوي يكتشف عادة كيميحيوياً ولكن الأشعة السينية للعظم قد تظهر ملامح شبيهة لتلك التي تظهر في فرط الدرقية الأولى بالإضافة إلى تنوع المعدنة demineralization والكسور الكاذبة (انظر ص ١٥٤).

### المريضات والتشخيص Pathology and Diagnosis

هناك تضخم بسيط أو متوسط في جميع الغدد الدرقية مع أشكال نسيجية متنوعة. من الغريب أنه في بعض المرضى خاصة الذين يعانون من اليوريمية لا نجد الاستجابة الدرقية الطبيعية فينخفض كليسيوم البلازما بدرجة ملحوظة تؤدي إلى التركزز. في حالة الاستجابة الدرقية الطبيعية يبقى كليسيوم البلازما قريباً من أو حتى في المدى الطبيعي، والتركزز نادر الحدوث. يمكن التوصل إلى تشخيص الحالة إذا كان الفسفاتاز القلوي العظمي مرتفعاً في البلازما مع وجود أو عدم وجود صورة غمطية من الأشعة السينية للعظم وانخفاض قليل في معدل كليسيوم البلازما أو قد يكون المعدل طبيعياً، كليسيوم البول وفسفات البلازما متدنية ماعدا في حالة اليوريمية. التمييز بين فرط الدرقية الأولى والثاني يمكن الوصول إليه بمستوى معدل كليسيوم البلازما ولكن بعض الصعاب قد تنجم فالداء الأولى قد تصحبه كلسمية طبيعية والثانوي قد يسبب ارتفاعاً في الكلسيوم معارضاً بذلك المبادئ الفيزيولوجية.



## العلاج:

هو معالجة الداء الأساسي أو الأولي مع محاولة زيادة كلسيوم البلازما بإعطاء إضافات الكلسيوم مصحوباً أو غير مصحوب بالكلسيفيرول. أما إذا كان علاج الداء الأساسي عسيراً يمكن التفكير في إزالة الدريقات لتفريج الداء العظمي المتعدد crippling bone disease

### فرط الدرقية الثالثي

#### Tertiary hyperparathyroidism

هذا المصطلح يطلق على الحالة التي ظاهرياً هي فرط الدرقية الأولى مع وجود ورم في مريض معروف بأنه يعاني من نقص الكلسية لفترة طويلة والمفروض أن الاستجابة لهذا هي فرط التنسج الدرقي parathyroid hyperplasia (فرط الدرقية الثانوي)، ثم يتكون غدوم مستقل autonomous في غدة مفرطة التنسج. لا يمكن التمييز بين فرط الدرقية الأولى والثالثي في المرضى الذين يشاهدون لأول مرة وهم يعانون من اليوريمية وفرط الكلسية.

### فرط الكلسية العائلي الحميد

#### Familial Benign Hypercalcaemia

هذا الداء النادر داء ضئلي جسدي سائد يقلد فرط الدرقية الأولى غير أن الغدد الدرقية تظهر طبيعية. أعراض معظم المرضى قليلة ويكتشف الداء عادة بالتقصي الكيميحيوي. يميل كلسيوم البول إلى الانخفاض وماغنيزيوم البلازما إلى الارتفاع ولكن هذه الملامح ليست واضحة للدرجة تساعد على التشخيص. يمكن التوصل إلى التشخيص في عائلة معروفة بالإصابة بهذا الداء غير أن الحالات المنفردة لا يمكن تمييزها من فرط الدرقية الأولى إلا بعد فشل علاجها جراحياً.



## فرط الكلسمية في الأمراض الخبيثة

### Hypercalcaemia of Malignant Diseases

في المرضى الذين يراجعون المستشفيات العامة تتساوى نسبة هذه الحالات مع حالات فرط الدرقية الأولى . وهي سائدة في حالات سرطان الثدي والرئة وغير مألوفة مع سرطان الجهاز التناسلي والسبيل المعدي المعوي غير أنها قد تحدث مع أي شكل من أشكال الخباثة والأحداث الكيميائية غير معروفة . ويحتمل وجود عامل خلطي humoral في المرضى الذين يعانون من أورام صلبة بدون نقلبات . مناعيا هذا العامل الخلطي ليس هرمون الدرقية ولكنه يلتحم بمستقبلات هرمون الدرقية وفي حالة وجود نقلبات يبدو أن عاملا آخر قد يكون متورطا .

وقد يختلف هذا العامل الخلطي مرة أخرى في الخباثات الدموية مثل النقيوم myeloma واللمفوم lymphoma .

### قصور الدرقية Hypoparathyroidism

الملاصق السريرية :

معظم أعراض قصور الدرقية هي أعراض نقص الكلسمية (انظر ص ١٥٨) خاصة الصرع . في الشكل الولادي congenital قد يحدث تكلس العقد القاعدية basal ganglia وتخلف ذهني . بعد ذلك تصبح أطراف الأصابع هشة ويظهر الخمج المبيضي في الأطراف والبشرة كما أن الساد cataract مألوف في هذه الحالات . أما العلامات الجسدية فهي علامات التركزز الخفي (انظر ص ١٥٨) . التعويض عن عوز الهرمون الدرقي قد يكون جيدا ويعيش المريض حياة طبيعية نسبيا لسنوات طويلة قبل ين يتم تشخيص المرض .

### المسببات والمرضيات Aetiology and Pathology

أسباب جراحية : من أهم أسباب قصور الدرقية على الإطلاق هو تلف أو إزالة الغدد الدرقية أثناء جراحة الدرقية أو الحنجرة وقد تكون الحالة مؤقتة



لارتفاع متطلبات الغدد من الدم أو قد تكون دائمة .

سبب غامض idiopathic : هذا النوع نادر وربما يكون نتيجة لمناعة ذاتية تلتف الغدد الدرقية في سن مبكرة . لا توجد مرضيات عديدة لهذه الحالات سوى انعدام الغدد الدرقية .

#### التشخيص:

التشخيص يبنى على وجود انخفاض دائم في كالسيوم البلازما مقرونا بخفاق في الإستجابة الدرقية التي توضحها معدلات فسفات البلازما الطبيعية أو المرتفعة ومعدلات الفوسفاتاز القلوي الطبيعية . انعدام الارتفاع في معدلات هرمون الدرقية في البلازما مهم أيضا . وجود الملامح المرضية الأخرى التي ذكرت من قبل قد تساعد في التشخيص كما لا توجد تغييرات ثابتة في الهيكل العظمي .

#### العلاج:

العلاج الفوري هو تناول الكالسيوم فمويا أو في الوريد (انظر ص ١٦٠) ولكن العلاج طويل المدى يعتمد على تناول فيتامين د لينشط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء للحفاظ على معدل طبيعي للكالسيوم البلازما وقد يحتاج المريض إلى جرعة كبيرة نسبيا من الكالسيفيرول ربما ليعوض عن الانتاج الضئيل ل ١ - ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكالسيفيرول نتيجة لعوز هرمون الدرقية . من المعقول أن تبدأ ب ٢,٥ مليجرام ( ١٠٠,٠٠٠ وحدة) من الكالسيفيرول في اليوم ولكن جرعة الصيانة maintenance dose تتراوح بين ١,٢٥ إلى ٢,٥ مليجرام يوميا وقد نحتاج إلى تعديل أدق للجرعة . القرص القياسي يحتوي إما على ١,٢٥ مليجرام أو ٢,٥ مليجرام ، لذا يجب توخي الحذر في وصفة الدواء كما أن تعاون المرضى ضروري للغاية .

التأثيرات التراكم ببطء لذا قد تكون هنالك نزعات طويلة المدى في معدلات كالسيوم البلازما . عمليا لا جدوى من تغيير الجرعة في فترات أقل من



أسبوع وقياس كلسيوم البلازما بانتظام أمر ضروري خاصة في الأطوار الأولى ومن السهل جداً أن نحدث فرطاً في الكلسمية حتى بجرعات علاجية طبيعية، فمن الأفضل أن نحافظ على معدل كلسيوم البلازما في أسفل المدى الطبيعي. كما أن متطلبات المريض للكلسيفيول قد تتغير لذا تصبح متابعة المريض على المدى الطويل ضرورية. المريض الذي يتناول طعامه طبيعياً لا تجدى إضافات الكلسيوم الفموية في علاجه وتناولها يصبح مملاً ويقل معها تعاون المريض لكن تناول الحليب قد يكون إضافة مفيدة لأن كل ٥٠٠ مليلتر تحتوي على حوالي ٦٠٠ ملليجرام من الكلسيوم. ١ - ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيول والمصنع ١ - ألفا هيدروكسي كولكلسيفيول متوفرة والثاني له نفس الفاعلية لأن هدر كسلة ج - ٢٥ C-25 hydroxylation تحدث بيسر في الكبد وفعاليتها تقارن بفعاليتها الكلسيفيول غير أن مفعولها أسرع كما أن جرعاتها أقل بكثير (١ - ٣ ميكروجرام في اليوم) ربما لعدم الحاجة إلى هيدروكسلة ج - ١. أن استعمال هذه المستحضرات باهظة الثمن له ما يبرره في علاج الخلل العظمي الكلوي renal osteodystrophy ولكن في غير ذلك فإن أفضليتها على الكلسيفيول لم تهرن حتى الآن.

#### الإنذار Prognosis

إن أمكن التحكم في كلسيوم البلازما والحفاظ عليه في المدى الطبيعي فمستقبل المريض مبشر.

#### قصور الدرقية الكاذب

##### Pseudo hypo-parathyroidism

في هذه الحالات النادرة نجد بعض أو كل الملامح الكيمحيوية التي نجدها في قصور الدرقية إلا أن معدل هرمون الدرقية قد يكون طبيعياً أو مرتفعاً، وقد يكون سبب ذلك عدم تحسس الأنسجة للهرمون وقد سجلت عدة أنواع ويمكن التوصل إلى التشخيص إذا وضح أن الكلية لا تستجيب لهرمون الدرقية الذي يحقن.

\*\*\*



## قراءة أخرى

- Greenfield G.B. (1980) *Radiology of Bone Diseases*, 3rd edn. Lipicott, Philadelphia.
- Juan D. (1979) Hypocalcemia. *Archives of Internal Medicine* 139, 1166.
- Kleeman K.E. & Kleeman C.R. (1985) Parathyroid hormone and calcitonin. *Contemporary Endocrinology* 2, 247.
- Lawson D.E.M. (1984) Rickets and osteomalacia. *Proceedings of the Nutrition Society* 43, 249.
- Lewin I.G. *et al.* (1978) Studies of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Quarterly Journal of Medicine* 47, 533.
- Marx S.J. *et al.* (1982) Familial hypocalciuric hypercalcaemia: the relation to primary parathyroid hyperplasia. *New england Journal of Medicine* 307, 416.
- Mundy G.R. *et al.* (1984) The hypercalcaemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *New England Journal of Medicine* 310, 1718.
- Stanhury S.W. (1981) Vitamin D: metamorphosis from nutrient to hormonal system. *Proceedings of the Nutrition Society* 40, 179.
- Wells S.A.J. *et al.* (1980) Primary hyperparathyroidism. *Current Problems in Surgery* 17, 398.



## الفصل الثامن النخامي والوطاء

### Pituitary and Hypothalamus

#### التشريح

#### الوحدة الوطائية النخامية

#### Hypothalamic-Pituitary Unit

الوطاء هو منطقة تشريحية محددة تحديداً اعتبارياً تشتمل على أرضية البطين الثالث floor of third ventricle . أما الوظائف الصاوية لأجزاء الوطاء المختلفة في الإنسان فغير محددة تحديداً دقيقاً . الأوردة التي تخرج من البارزة الناصفة تتحد لتكون ضفيرة من الأوردة البابية portal veins في السويقة النخامية pituitary stalk التي تمد النخامي الأمامية (النخامي الغدية) بكل احتياجاتها من الدم تقريباً . هذا الجزء من النخامي ليست له وسائل عصبية تذكر . النواة فوق البصرية supra optic والأخرى جنيب البطين paraventricular لها مسالك عصبية nerve tracts ضخمة تمر خلال السويقة إلى الغدة النخامية الخلفية (النخامي العصبية) التي يزودها دم شرياني طبيعي . كما يوجد جزء صغير من النخامي متوسطاً بين الأمامية والخلفية ، ولكن أهميته في الإنسان مشكوك فيها .

الغدة النخامية تزن ٠,٥ جرام عند البالغين وتقع في منخفض في العظم الوتدي sphenoid bone يسمى الحفرة النخامية pituitary fosse أو السرج التركي sella turcica . الغدة النخامية ليست لها محفظة وهي متصلة بالأجزاء المجاورة



مثل حجاب السرج diaphragma sellae من فوق والجدران الأنسية medial walls للجيوب الكهفية الوريدية cavernous venous sinuses على الجنين .

النخامي الأمامية تتكون من مزج من الخلايا المختلفة يمثل كل نوع فيها جهازاً قائماً بذاته لحد كبير . إن مصدر كل هرمون من هرمونات النخامي يمكن التعرف عليه بطرق نسجية خاصة ولكن التصنيفات القديمة المبنية على التفاعلات التلوينية staining reaction البسيطة ليست كافية وبالأخص الخلايا كارهة اللون chromophobe التي قد تفرز هرمون النمو أو البرولاكتين . إن توزيع الخلايا في النخامي ليس توزيعاً عشوائياً . فنجد أن الخلايا التي تفرز هرمون النمو والبرولاكتين أغلبها موجود في أطراف الغدة بينما نجد في مركز الغدة الخلايا التي تفرز الموجة القشرية والموجة الدرقية (تيروتروبين) أما الخلايا التي تفرز موجة القند gonadotrophin فممتدة في كل أجزاء الغدة .

## الوظائف

### الهرمونات الوطانية

تصنع في الوطاء وتخزن في البارزة الناصفة median eminence ثم تطلق لتتمر عن طريق الجهاز البابي الوريدي portal venous system إلى جيبانيات sinusoids النخامي الأمامية حيث تتحكم في فرز أو كبت إطلاق هرمونات النخامي الأمامية . الهرمونات الوطانية التي تم التعرف عليها حتى الآن هي :

### الهرمونات المطلقة Releasing Hormones

١ - الهرمون المطلق للتيروتروبين (TRH) Thyrotrophin releasing hormone ثلاثي الببتيد tripeptide وهو أيضاً هرمون فعال في إطلاق البرولاكتين .

٢ - الهرمون المطلق للهرمون موجة القند Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) وهو ديكاببتيد decapeptide ويطلق الهرمونين الموجهين للقند .

٣ - الهرمون المطلق لموجة القشرية Corticotrophin releasing Hormone (CRH)



وهو يتتبع مكون من ٤١ حمض أميني.

٤ - الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH) يتتبع ضخيم يوجد في عدة أشكال مع سلسلة طولها ٤٠ - ٤٤ حمض أميني.

#### الهرمونات المثبطة Inhibitory Hormones

١ - الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو (سوماتوستاتين Somatostatin)

Growth hormone release inhibitory hormone. هذه المادة العجيبة تم التعرف عليها في عدة أنسجة غير الوطاء مثل جزيرات البنكرياس. عندما يتخف السوماتوستاتين فإنه يحد من تأثير الهرمون المطلق للثيروترين TRH ويكبت إطلاق هرمون النمو والبرولاكتين والأنسولين والغلوكاغون.

٢ - الهرمون المثبط لإفراز البرولاكتين (دوبامين)

Prolactin release inhibitory hormone - (dopamine) كذلك وجد الدوبامين في أنسجة غير الدماغ، ففي لب الكظر نجد أن الدوبامين هو سلف للنوارادرينالين والأدرينالين.

ملحوظة عن الهرمونات المطلقة والمثبطة

كل الهرمونات الوطائية المطلقة والمثبطة (أو كما يطلق عليها في بعض الأحيان «عوامل») تشكل جهازاً تحكيمياً قد يحتوي على مكونات لم نكتشف بعد.

#### هرمونات النخامي الأمامية

##### Anterior Pituitary Hormones

في الإنسان تنتج النخامي الأمامية ستة هرمونات بيتيدية.

الهرمون المنبه للغدة Thyroid Stimulating Hormone (أو الثيروترين TSH)

فهو بروتين سكري مكون من سلسلتين من عديد البيتيد أ.و.ب. فالسلسلة أ هي التي توجد أيضاً في الهرمونين النخامين المركبين من البروتين



السكري وهما الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب FSH (انظر بعده). ولكن الوظائف البيولوجية تكمن في السلسلة ب. أما تأثير التيروتروبين على الغدة الدرقية فقط وله تأثير منه لكل وظائف الغدة بما في ذلك امتصاص اليوديد وتركيب الهرمون والغلوبولين الدرقي thyroglobulin وإطلاق الهرمون. التيروتروبين يزيد من طول ظاهرة الجريب follicle epithelium وحجم الغدة ووعائيتها vascularity.

الهرمون الملوتن (Luteinizing hormone (LH) (أو الهرمون المنبه للخلايا الخلالية (Interstitial cell stim. Hormone (ICSH)

خاصية هذا الهرمون أنه يسهل تكوين وافرازات الجسم الأصفر corpus luteum ويعمل مع الهرمون منبه الجريب (انظر بعده) ليعزز نمو الجريب ويسبب الإباضة ovulation كما أن الهرمون الملوتن يسهل خلايا ليدغ في الخصية لتركيب وتفرز التستوستيرون.

الهرمون المنبه للجريب (Follicle Stimulating Hormone (FSH)

يستهلك نمو الجريب في المبيض. أما في الخصية فهو يسهل الظاهرة الانثائية-germinal epithelium لأنابيب الخصية مؤدياً إلى الانطاف spermatogenesis.

(الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب كلاهما بروتين سكري مكون من سلسلتين أ وب وتؤدي الأخيرة كل الوظائف البيولوجية).

هرمون النمو G.H. (أو موجه النمو Somatotrophin)

يتكون من عديد الببتيد ذو الـ ١٩١ حمض أميني ويشبه البرولاكتين. وهو هرمون النخاعي الأمامية الوحيد الذي يؤثر فيزيولوجياً على أنسجة عديدة. إن أسلوب عمل هرمون النمو غير مؤكد ولكن من المحتمل أنه يعمل على الكبد ليشجع السوماتوميدينات somatomedins التي تتكون من ببتيدات بسيطة تحث النمو في أنسجة كثيرة. كما أن لها تأثيرات على استقلاب السكريات والدهون ولكن بالرغم من ذلك فإن هرمون النمو غير ضروري للحياة الطبيعية في البالغين.

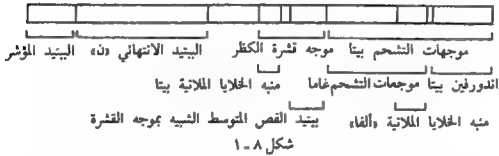


## برولكتين PRL

إن دوره الأساسي والأولى هو إنتاج الحليب ولكن له أيضاً تأثيرات هامة على الوظائف الجنسية والخصوبة.

## البروبيوميلانوكورتين (POMC) Proopiomelanocortin

وهو سالف مكون من عديد الببتيد الضخم ينه إفرازه الهرمون المطلق لموجة القشرية. ثم تتكسر السلسلة إلى أجزاء (مشتقات) تحمل أسماء مختلفة وتؤدي وظائف عديدة (شكل ٨ - ١) وأهم هذه المشتقات فيزيولوجيا الهرمون موجه قشرة الكظر. أما الهرمون منه الخلايا الملانينية Melanocyte Stimulating Hormone (MSH) فيعتم لون البشرة كما أن الأندورفين من الأفيونيات الدماغية الهامة. حتى الآن لم تحدد بوضوح وظائف المشتقات الأخرى مثل موججات التشحم Lipotropins (LPH).



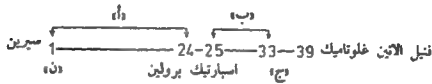
رسم بياني للبروبيوميلانوكورتين الذي يتم شطره في النخامي ومواقع أخرى فينجم عن ذلك ببتيدات عديدة كما هو موضح - مثل الهرمون موجه قشرة الكظر وموججات التشحم والهرمون منه الخلية الملانينية وبيتيد القص المتوسط الشبيه بموجه القشرة والأندورفين.

## موجة قشرة الكظر Adrenocorticotrophin (ACTH)

عديد ببتيد مكون من ٣٩ حمض أميني وتعتمد فاعليته البيولوجية على الجزء ١ - ٢٤ بينما الجزء ٢٥ - ٣٣ يحتوي على الفروقات النوعية والمناوعة المناعية (شكل ٨ - ٢).



سوجه قشرة الكظر ACTH ينبه غدة قشرة الكظر ويحول الكولسترول إلى  
بروتينون مؤدياً إلى زيادة تكون الستيرويدات steroidogenesis. كما أن له  
تأثيرات أخرى خارج الكظر ولكن قيمتها الفيزيولوجية في الإنسان غير مؤكدة.



شكل ٨ - ٢

تركيب الهرمون موجه قشرة الكظر - الأرقام تشير إلى مواضع الأحماض الأمينية على طول سلسلة  
عديد الببتيد. النهايات 'أ' و'ب' موضحة. الجزء 'أ' يشير إلى المنطقة التي يكمن فيها النشاط  
البيولوجي. بينما الجزء 'ب' هو منطقة المتابعة النوعية. Ser = سيرين، برولين = Pro، حمض  
الأسبارتيك = Asp، حمض الغلوتاميك = Glu، فيل الاين : Pse.

### هرمونات النخامي الخلفية

#### Posterior Pituitary Hormones

هرمونات النخامي الخلفية اثنان متشابهان تشابهاً كبيراً وكلاهما ثنائي ببتيد -  
الفازوبرسين (الهرمون مضاد الإسهال ADH Anti-diuretic hormone) و  
الأوسيتوسين Oxytocin (شكل ٨ - ٣). تصنع هذه المواد في نوى الوطاء  
hypothalamic nuclei المتصلة بالنخامي العصبية neurohypophysis. الهرمونات  
مرتبطة بالبروتين نيوروفيسين neurophysin تمر من خلال محاور axons سبيل  
النخامي العصبية neurohypophyseal track في شكل حبيبات ثانوية secondary  
granules تتراكم في النخامي الخلفية ومن ثم تطلق في الدم.



### فازوبريسين



### أوسيتوسين



شكل ٣ - أ

تركيب الفازوبريسين والأوسيتوسين. غليسين = Gly، أرجنين = Arg، برولين = Pro، سيتين = Cys، أسباراجين = Asn، ثيروزين = Tyr، لوسين = Leu، أيسولوسين = Ile، فيل الانين = Phe، غلوتامين = Gln، ليزين فازوبريسين فيه ليزين بدلاً من أرجنين ديزموريسين هو ١ - ديزامينو ٨ - د-أرجنين فازوبريسين.

### الفازوبريسين Vasopressin

في جرعات كبيرة يمكن أن يؤدي الفازوبريسين إلى تقلص العضل الأملس smooth muscle فيرتفع ضغط الدم (لذا سمي هذا الاسم) ولكن وظيفته الفيزيولوجية الوحيدة على الكليون nephron حيث يعمل مضاداً للإبالة بزيادة نفوذية النيبب القاصي distal tubule والقناة الجامعة collecting duct للماء وبذلك يزيد تركيز البول وتخفيض كميته.

### الأوسيتوسين Oxytocin

أما الأوسيتوسين فيعمل في الثدي ويؤدي إلى قذف الحليب milk ejection كما أنه يقلص عضل الرحم ويقذف الجنين أثناء الولادة. للأوسيتوسين نشاط شبيه بنشاط الفازوبريسين إذا توفر بكميات كبيرة ولكن دور الأوسيتوسين الفيزيولوجي أثناء الولادة مازال غامضاً. بعض المرضى الذين يعانون من الإبالة النفثة يفقدون المقدرة على إفراز الأوسيتوسين وبالرغم من ذلك قد تتم الولادة طبيعياً وتلقائياً ربما بمساعدة الأوسيتوسين الذي تفرزه الوحدة الجنينية المشيمية.



## التحكم في وظيفة النخامي الأمامية

### Control of Anterior Pituitary Function

إن التحكم في إفراز الهرمونات المختلفة يتم بواسطة عمليات معقدة شبه مستقلة ولكنها ليست مستقلة تماماً. في ثلاثة هرمونات يوجد تلقيم راجع معروف. بمعنى أن نتائج العضو الصماوي النهائي يعدل إفراز المادة المنبهة (شكل ٨ - ٤). أما في هرمونات أخرى فالوضع مازال مبهماً (شكل ٨ - ٥).

لا ندري لأي مدى تعمل الهرمونات «المحيطة»، هل يكبت إطلاق الهرمونات الوطائية أم أنها تقلل من حساسية خلايا النخامي للهرمونات الوطائية أم الاثنين معاً. كما أن هذا الجهاز قد يختلف باختلاف الهرمونات.

عقاقير كثيرة وتغيرات كيميائية وعوامل انفعالية يمكن أن تؤثر على إفراز الهرمونات النخامية ولكن قد تتعدد مواقع الفعالية. إن النظم البيولوجي في إفراز الهرمونات النخامية يعمل بواسطة الوطاء ولكن مواضع نشوء هذه النظم في الإنسان غير محددة. الإنفعالات البدنية تؤدي إلى إطلاق هرمون النمو والبرولاكتين والهرمون موجه قشرة الكظر. كما أن إطلاق الهرمونات الأخيرة يتبته تناول الطعام خاصة البروتينات والأحماض الأمينية.



يوضح تنظيم وتعديل عروة تحكم تلقيم الراجع الوطائي النخامي للدرقية وقشرة الكظر والهرمونات الجنسية. الهرمون مطلق التيروتروپين (TRH)، الهرمون منبه الدرقيه (TSH). الهرمون المطلق للهرمون موجه قشرة الكظر (CRH). الهرمون موجه قشرة الكظر (ACTH).



### الهرمون المنبه للدرقية TSH

إن إطلاق الهرمون المنبه للدرقية ينبه الهرمون المطلق للتيوترويين TRH ولكننا لانعرف الكثير عن التحكم في إفراز الهرمون المطلق للتيوترويين. لا يبدو أن الإنفعالات النفسية لها تأثير ملحوظ غير أن التعرض للبرد قد ينبه إطلاق الهرمون المطلق للتيوترويين. قد يكون للهرمونات الدرقية تأثير مباشر على الوطاء لتكبت الهرمون المطلق للتيوترويين. أن تناول ت ٤ فمويًا له تأثير أكثر فعالية من ت ٣ في هذا المجال. بالرغم من هذه الظاهرة يبدو أن ت ٤ يتحول إلى ت ٣ في النخامي وهو الذي يتحكم في التنظيم.

### الهرمون موجه قشرة الكظر ACTH

إن إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر ينبه الهرمون المطلق لموجه القشرية CRH الذي يفرز بنظم يومي ملحوظ. أن إفراز الهرمون المطلق لموجه قشرة الكظر تنبه عوامل كثيرة ومتعددة ولكن أهمها الضغوط الإنفعالية emotional stresses والخوف والإصابات الجسدية كالجراحة والحمى والتغيرات الكيميائية كنقص سكر الدم. وبالرغم من أن الهرمون موجه قشرة الكظر ينبه إنتاج استيرويدات عديدة من قشرة الكظر إلا أن الكورتيزول والاستيرويدات السكرية الاصطناعية هي التي تتحكم في تعديل معدلات الهرمون موجه قشرة الكظر ACTH. ربما يتأتى ذلك نوعاً ما عن طريق الهرمون المطلق لموجه القشرية ولكن في أغلب الأحيان يحدث ذلك نتيجة تأثيرات مباشرة على النخامي. إن حساسية النخامي للكورتيزول تختلف مع اختلاف معدلات الهرمون المطلق لموجه القشرية فإذا ازداد معدله تقل حساسية النخامي.

### الهرمون الملوتن L.H

إن إطلاق الهرمون الملوتن ينبه الهرمون المطلق للهرمون موجه القند. وللهرمون المطلق للهرمون موجه القند نظم يومي قد تتحكم فيه عوامل انفعالية وتغيرات في وزن الجسم أيضاً. إن إفراز الهرمون الملوتن يتحكم فيه ويكفيه الاستراديول oestradiol والتستوستيرون Testosterone ومضاهات اصطناعية



synthetic analogues عديدة كلها تعمل عن طريق النخامي والوطاء . إن أبرز تغيير في إفراز الهرمون الملوتن هي الففزة المفاجئة التي تحدث في منتصف الدورة الحيضية وتعمى إلى زيادة حساسية النخامي للهرمون المطلق للهرمون موجة القند والتي يتسبب فيها الأيستروجين ولكن قد يشمل ذلك الوطاء كذلك .

#### الهرمون المنبه للجريب FSH

إطلاق الهرمون المنبه للجريب ينبه الهرمون المطلق للهرمون منه القند . بالرغم من ذلك في بعض الأحيان يطلق الهرمون المنبه للجريب منفصلاً عن الهرمون الملوتن ولكن كيف يحدث ذلك لا ندرى . يمكن كبت الهرمون المنبه للجريب بالهرمونات الجنسية ولكن من ناحية أخرى فإن تدمير ظهارة ناقل المني للـ *seminiferous epithelium* تؤدي إلى زيادة إفراز الهرمون المنبه للجريب بالرغم من معدلات التستوستيرون العادية . لذا يفترض وجود مثبط للهرمون المنبه للجريب يدعى «انهيبين» *inhibin* تفرزه ظهارة ناقل المني والمبيض وأن هذا المركب يكمل حلقة التلقيم في التحكم على إفراز الهرمون المنبه للجريب . هنالك بعض التقدم في عزل الأنهيبين ولكن تركيبه مازال مبهماً .

#### هرمون النمو G. H.

إن إفراز هرمون النمو ينبه الهرمون المطلق لهرمون النمو GHRH ويكبتة السوماتوستاتين *somatostatin* بالرغم من أن الدور الفيزيولوجي لهذه المواد مازال مبهماً . أن بعض العوامل البيئية تؤدي إلى إفراز هرمون النمو كبداءية النوم والضغط والمجهود الجسدي ونقص سكر الدم وتناول الأحماض الأمينية . لا يوجد تلقيم راجع مؤكد ولكن هرمون النمو نفسه قد يؤثر على الوطاء كما أن السوماتومدين «ج» قد يؤثر على النخامي والوطاء أيضاً .





PR1 البرولكتين

## التحكم في وظائف النخامى الخلفية

### Control of Posterior Pituitary Function

- 1A1 -



إفراز الأوستيوسين مستقل عن إفراز الهرمون مضاد الابالة والجهاز الذي يتحكم فيه عصبي جزئيا كما هو الحال في «منعكس الحلمة» «nipple reflex» الذي يؤدي إلى الإطلاق السريع للأوستيوسين كلما بدأت عملية الرضاع .

### تقييم وظائف النخامي الأمامية

#### Assessment of Anterior Pituitary Function

يمكن إنجاز هذا التقييم على أربعة مستويات من التعقيد تناسب الأحوال السائدة . وتتحقق المعلومات الدقيقة مع إجراء المستويات المتعاقبة من التقييم .

#### التقييم السريري

إذا كان نمو الطفل طبيعيا وكان البلوغ طبيعيا أو إذا كان البالغ طبيعيا في طوله ووزنه ويمارس حياة جنسية طبيعية يستبعد وجود خلل في النخامي .

#### التقييم الغير مباشر

يمكن أن يستتج أن إفراز هرمونات النخامي الأمامية طبيعية إذا كانت وظائف الأعضاء الانتهازية طبيعية أي :

|                         |                              |
|-------------------------|------------------------------|
| معدل ت في البلازما      | التيروترويين                 |
| الاباضة Ovulation       | الهرمون الملوتن والهرمون منه |
|                         | الجريب LH and FSH            |
| الانطاف spermatogenesis | الهرمون الملوتن والهرمون منه |
|                         | الجريب LH and FSH            |
| معدل كورتيزول البلازما  | الهرمون منه قشرة الكظر ACTH  |
| عمر العظم               | مرتبط بالهرمونات الجنسية وت  |
|                         | وهرمون النمو                 |



## تقييم مباشر ساكن Direct, Static

المقاييسات الروتينية متاحة لمقاييس جميع الهرمونات المنمية في البلازما trophic hormones ولكن بعض النتائج المفردة محدودة القيمة نتيجة للتقلبات الواسعة في معدلات بعض الهرمونات أثناء النوم ونتيجة للظروف المحيطة أيضا.

### التيروترويين - الهرمون المنبه للدرقية TSH

نجد مستويات متدنية في حالات فرط الدرقية ومرتفعة في قصور الدرقية.

### الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب

المعدلات الطبيعية متغيرة وهي منخفضة نسبيا إذا ما قورنت بحساسية الأساليب التي تتبع حاليا في مقايستها لذا فإن عوز أي منها لا يمكن اكتشافه بسهولة. الهرمون المنبه للجريب يرتفع بعد الأياس menopause أو إذا تدمرت النبيتات ناقلة المني تدميرا شديدا. أما الهرمون الملوتن فيرتفع ارتفاعا حادا في القمة النصفية للدورة الحيفية وبعد الأياس ومع قصور خلية ليدغ Leydig cell.

### الهرمون المنبه قشرة الكظر

مقايسته صعبة نوعا ما كما أنه يتحلل بسرعة إن لم تفصل البلازما في الحال وتحفظ مجمدة. لهذه الأسباب يفضل تقدير مستوى الهرمون موجه قشرة الكظر بطريقة غير مباشرة وهي قياس معدل الكورتيزول.

### هرمون النمو

المعدل الطبيعي عندما يكون المريض صائما وهاجعا عال في الذكور (أكثر من ٢٥ ملي وحدة في اللتر  $25 \text{ mu}/1$ ) ومنخفض في الإناث (أقل من ١٥ ملي وحدة في اللتر  $15 \text{ mu}/1$ ).

### البرولكتين PRL

المعدلات المجموعية resting levels مؤشر مفيد لحالات أورام النخامي



المؤكدة والمشتبه فيها ومفيدة لاستقصاء الضمعي الثانوي أو العقم .

التقييم المباشر ، الدينامي Direct, dynamic

توجد عدة اختبارات دينمية مفيدة لتقييم إطلاق الهرمونات التنمية trophic hormone release ولكنها باهظة التكاليف ويجب ألا تجري إلا عند الضرورة القصوى .

. الهرمون منه الدرقية

يطلق بعد حقن الهرمون مطلق التيروترويين في الوريد (أنظر الفصل السادس) .

الهرمون الملوتن والهرمون منه الجريب

كلاهما يطلق بعد حقن الهرمون مطلق الهرمون منه القند في الوريد . إن العلاج السابق بالاستيرويدات الجنسية قد يضيف معلومات أخرى .

الهرمون منه قشرة الكظر

يطلق بعد التعرض للانفعالات وقد استخدمت عدة اختبارات لكن اختبار نقص سكر الدم بعد تناول الأنسولين هو الاختبار المفضل في الوقت الحاضر غير أن استعمال الهرمون مطلق الهرمون منه قشرة الكظر CRH يجري تقييمه الآن .

هرمون النمو

كبت إفراز هرمون النمو يحدده ارتفاع في غلوكوز الدم ويمكن تقييم ذلك أثناء اختبار تحمل الغلوكوز المعياري (أنظر الفصل الثالث - وأنظر بعده تحت ضخامة النهايات) (أنظر ص ١٩٤) يمكن اختبار تنبيه إفراز هرمون النمو تحت ظروف كثيرة منها النوم وتناول البروتين المحلّم hydrolysed فمويا والأرجنين بالوريد ونقص سكر الدم . ويمكن الوصول إلى الأخير أي نقص سكر الدم بعد ٤ - ٥ ساعات من إعطاء جرعة غلوكوز (هذا منه خفيف ولكنه آمن) أو بعد



إعطاء أنسولين. إن الاستجابة الإيجابية لهذه المنبهات تعتبر دليلاً مقنعاً لإفراز طبيعي لهرمون النمو ولكن النتيجة السلبية مهمة الفائدة. يجب التأكد من فشل الاستجابة بعد التعرض لكربين أساسيين على الأقل قبل أن نستنتج أن إفراز هرمون النمو به خلل.

البر ولكن

قد يلاحظ إفرازه بعد إعطاء الهرمون مطلق التيروتروبين.

#### التقصي في الممارسات العملية Testing in practice

تجرى الاختبارات في الصباح ويكون المريض هاجماً وصائماً ومن الأفضل إدخال قني ثابتة indwelling cannula في الوريد وأخذ عيتين قاعديتين baseline في فترة ١٥ دقيقة قبل بدء التنبيه. إن حقن الهرمون مطلق الهرمون منه القند يبدو آمناً أما الهرمون مطلق التيروتروبين قد يسبب بعض الأعراض الطفيفة كارتفاع الضغط الحاد مما يستدعي حقه ببطء على مدى دقيقتين أو ثلاث. وقد تكون له بعض المخاطر في حالات أورام النخامي.

إن نقص سكر الدم نتيجة لحقن الأنسولين له مخاطره الكامنة لذا يجب مراقبة المريض مراقبة دقيقة. وألا يجري الاختبار في حالات قصور الكظرية لارتفاع حساسية هؤلاء المرضى لمفعول الأنسولين. كما أن هذا الاختبار محظور عند كبار المرضى والذين يعانون من الأمراض القلبية الوعائية والمخية الوعائية الرئيسية أو من النوبات.

قد يكون ضرورياً ظهور أعراض وعلامات نقص غلوكوز الدم للتأكد من أن التنبيه كان كافياً. عند تعرض المريض إلى ضائقة ما يجب إيقاف نقص جلوكوز الدم فوراً بإعطاء الجلوكوز وريدياً بدون أن نستهيئ بفوائد النتائج التي نحصل عليها.

ملحوظة: في حالة إعطاء المريض أنسولين يجب التأكد من وجود الغلوكوز الوريدي والهيندوكورتيزون في متناول اليد للاستعمال الفوري ويجب أن لا يترك



المريض دون مراقبة وبعد الاختبار يجب تغذية المريض ولا يطلق سراحه من المراقبة إلا بعد التأكد أنه تعدى كل مخاطر نقص جلوكوز الدم .

#### الاختبارات الموحدة Combined Testing

بما أن أجهزة الهرمونات الموجهة أجهزة قائمة بذاتها يمكن فحصها منفصلة ولكن في وقت واحد فتحقق المنبهات في الوريد ببطء وبالتوالي :

١ - الأنسولين الذواب يعطى من حقنة أنسولين

جرعة الأنسولين ١٥ ، ٠ وحدة لكل كيلوجرام من وزن الجسم (يجب تقليص هذه الجرعة إلى ١ ، ٠ وحدة لكل كيلوجرام من وزن الجسم عند الاشتباه في قصور النخامي وتزداد الجرعة إلى ٢ ، ٠ أو ٣ ، ٠ وحدة للكيلوجرام الواحد في حالة السمنة .

٢ - الهرمون المطلق للثيروثروين ٢٠٠ ميكروجرام .

٣ - الهرمون المطلق للهرمون منه القند ١٠٠ ميكروجرام .

تؤخذ عينات الدم بعد ٢٠ و ٤٠ و ٦٠ دقيقة لمقايسة الهرمون الملوثن والهرمون منه الجريبات والهرمون منه الدرقية وهرمون النمو (أو البرولكتين) والغلوكونز والكورتيزول كما يمكن إسقاط أجزاء من هذه الاختبارات الموحدة إذا دعت الضرورة .

#### تفسير النتائج

المعدلات الأساسية تتغير حسب الظروف وفي العادة يمكن توقع ارتفاع معدل الهرمون إلى الضعف في الحالات الطبيعية ولكن قد يكون التفسير صعبا . كما أن هذه الاختبارات لا تفرق بين القصور الوطائي والعيوب النخامية .

#### تقييم وظيفة النخامي الخلفية

الهرمون مضاد الاباله

يمكن قياس معدل الهرمون في البلازما بالمقايسة المناعية . وهذه المقايسة



مفيدة للغاية أثناء التغييرات التي تطرأ على ميزان السوائل في الجسم لملاحظة إذا ما كانت معدلات الهرمون تستجيب استجابة ملائمة للتغيرات التي تطرأ على ازمولية البلازما. لا يوجد ما يبرر إجراء هذا الاختبار لأن الاختبار الذي سيأتي ذكره فيما بعد يكفي للوصول إلى النتائج المرجوة.

#### اختبار حرمان الماء Water deprivation test

يوزن المريض وتؤخذ عينة الدم ثم يحرم من تناول أي طعام رطب أو تناول أي سائل (تحت مراقبة شديدة) لمدة ٨ ساعات. بعد مضي هذا الوقت لا ينقص وزن الشخص أكثر من ٣٪. بينما ترتفع ازمولية البول إلى أكثر من ٦٠٠ مليمول للكيلوجرام ولا ترتفع ازمولية البلازما إلى أكثر من ٣٠٠ مليمول في الكيلوجرام. أما في حالة نقص الهرمون مضاد الابهاله فإن ازمولية البول تبقى أقل من ٣٠٠ مليمول في الكيلوجرام وازمولية البلازما أكثر من ٣٠٠ مليمول في الكيلوجرام.

### أمراض النخامي الأمامية

بالرغم من أن الخلل الوظيفي للوحدة الوطائية النخامية Hypothalamic Pituitary Unit شائع الحدوث خاصة فيما يتعلق بالدورة الحいضية والخصومة فإن أمراض النخامي الكبرى التي تؤثر على الصحة العامة نادرة نسبيا.

### قصور النخامي

عندما يحدث فقدان عام لوظيفة النخامي الأمامية يستعمل المصطلح «قصور النخامي الشامل». ليس بالضرورة أن يكون فقدان إفراز الهرمونات متناسقا لذا فإن الملامح السريرية مختلفة ومتغيرة.

#### اللامح السريرية

تعتمد على عمر المريض، ففي الأطفال ينخفض معدل النمو الطولي ويصحبه قصور البلوغ (أنظر بعده) أما في خريف العمر والكهولة middle age فالبداية مخاتلة insidious مع قصور في الصحة العامة وفقدان النشاط وزيادة



طفيفة في الوزن وإخفاق الحيض أو القدرة الجنسية . أما في كبار السن فالملامح أقل وضوحاً وقد لا تلاحظ ومن النادر جداً أن يكون عطل النخامي حاداً . في مثل هذه الحالات تظهر على المريض ملامح واضحة لقصور الدرقية وقصور الكظرية وقد يعاني بعض المرضى من نقص سكر الدم والغيبوبة (السبات) . وعند فحص المريض نجده وسناناً كولا lethargic وشاحباً نتيجة لفقر الدم وفقدان الصباغ Pigmentation ويقل أو ينعدم الشعر في الجزع والإبطين والعانة Pubic ويصبح شعر اللحية في الرجال خفيفاً والأعضاء التناسلية ضامرة ولكن قد يبدو الثديان طبيعياً وتقل سرعة المنعكس الوتري (نتيجة لقصور الدرقية) وينخفض ضغط الدم وحتى إذا تزامن قصور النخامي الخلفي لن تحدث البوالة التفهمة diabetes insipidus نسبة لنقص الكورتزول.

#### السيببات

يجب أن تتعطل الغدة بأكملها تقريباً قبل أن تفقد وظيفتها .

#### الاحتشاء

إن الصدمة الوليدية الشديدة obstetric shock والنزف بعد الوضع قد يؤديان إلى احتشاء النخامي الأمامية (متلازمة شيهان) التي قد تضخمت أثناء الحمل . وقد تكون الحالة واضحة في حينها نسبة لقصور الألبان lactation والحيض أو قد تعمل بعض بقايا النخامي لفترة ثم تخفق فيما بعد . من الأسباب الأخرى التهاب السحايا أو كسر في الجمجمة أو المرض المخي السوعائي cerebovascular disease .

#### التلف

قد تتلف الغدة جراحياً أو بزرع البذور المشعة أو بالاشعاع الخارجي . الأورام النخامية خاصة السريعة النمو قد تؤدي إلى فشل النخامي الشامل ولكن العطل جزئي في أغلب الحالات . كما قد تسبب الأورام القريبة من النخامي



parapituitary كالورم القحفي البلعومي craniopharyngioma والورم السحائي meningioma في قصور النخامي ربما يتدمرها للوطاء أو سويقة النخامي . أورام النخامي قليلاً ما تسبب في قصور النخامي .

### الارتشاح

قد تتلف النخامي بالحببيومات المزمنة chronic granulomas أو الغرناوية sarcoidosis أو التشحم lipoidosis.

### التشخيص

إن ظهور القصور في الأعضاء الانتهازية يوحي بالتشخيص مثل انخفاض معدلات ت ٤ والكورتيزول في البلازما مع انخفاض في معدلات الهرمونات الموجبة وقد يكون غلوكوكوز الدم منخفضاً ولا يستجيب أو تقل استجابته للمنبهات المختلفة (انظر قبله) . إن التغيرات قد لا تكون متناسقة لذا يجب تقييم كل وظيفة على حدة وقد نجد دلائل لمرض عام (مثل الغرناوية) أو دلائل شعاعية تظهر اتساعاً أو تلفاً عظميةً أو تكتسلاً في السرج Sella . كما أن التفرس المقطعي بالحاسوب CT scanning قد يظهر ورماً أو علامات مرضية أخرى في السرج .

### العلاج

العلاج يتكون من التطبيب الاستبدالي replacement therapy بهرمونات الأعضاء الانتهازية ومن المهم أن يبدأ العلاج بالهيدروكورتيزون والتبروكسين معاً لأن إعطاء التبروكسين منفرداً قد يؤدي إلى نوبة قصور الكظرية . الجرعات اليومية المناسبة هي ٣٠ م ج من الهيدروكورتيزون ، ٢٠٠ م ج من ت ٤ ولا داعي لبدء العلاج تدريجياً . ولا داعي لتناول أي سترويد آخر مستقبلي للملح ولكن وينفس القدر كل الكورتيكوستيرويدات المصنعة ذات المفعول الضعيف لاستبقاء الأملاح غير مناسبة . العلاج بالاستيرويدات الجنسية يوصى به للمرضى صغار السن لإعادة الكرع libido ولهذا العلاج مفعول وقائي يقي المريض من تخلخل العظام osteoporosis . ولكن إلى متى يجب الاستمرار في العلاج؟ هذا سؤال لا توجد



الأدلة الكافية للإجابة عليه . يمكن الحفاظ على الخصوبة بالهرمونات الموجهة أما في حالة علاج البرقية والكظرية الاستبدالي لا تستعمل الهرمونات الموجهة لأن التحقين موعج وغير ملائم .

### الإنذار

في المقام الأول يعتمد الإنذار على الداء المستبطن underlying disease . إن توقعات الحياة طبيعية في حالات قصور النخامي التي يتم علاجها ولكن تصبح الحاجة ملحة لزيادة الاستيرويد في حالة الوطأة والانفعال .

### القهم العصبي Anorexia nervosa

إن التشخيص التفريقي differential diagnosis بين قصور النخامي والقهم العصبي قد يذكر أحياناً ولكن يجب ألا يشار الجدل حوله لأن المعلم الوحيد في كلتا الحالتين هو الضهي الثانوي secondary amenorrhoea . الشهية للأكل ضعيفة في حالات قصور النخامي ولكنها ليست أكثر سوءاً ولا يوجد كره أو بغض للأكل ولا وجود لمعالم اضطرابات نفسية وقليل ما ينقص وزن المريض . إن سلوك مريض القهم العصبي عكس سلوك مريض قصور النخامي فهو يقط ونشط ومفعم بالحياة . في القهم العصبي يبقى شعر الجزع طبيعياً ويزداد في الأطراف . بعض التغيرات الدقيقة في الوظائف الوطائية النخامية قد تلاحظ في القهم العصبي ولكن يبدو أنها نتاج للمخمصة والمرض العقلي .

### قصور النخامي الانتقائي

#### Selective hypopituitarism

قد يحدث الاختفاق في إفراز أحد أو أكثر من هرمونات النخامي مع الحفاظ بوظيفة بقية الغدة . قد يكون العطب في بعض الأحيان وظيفياً خاصة فيما يتعلق بالهرمونات موجهة القند . كما أن نقص هرمون النمو المنفرد معروف ومألوف ولكن النقص المنفرد للهرمونات الأخرى نادر جداً . الملامح السريرية هي ملامح قصور الغدد الانتهاية والسبب غير معروف .



## أورام النخامي

أورام النخامي تمثل ١٠٪ من جميع الأورام داخل القحف intracranial tumours. كما هو الحال في أورام الغدد الصماء فإن النوع السائد هو الغدوم الحميد benign adenoma ولكن الأورام الاجتياحية invasive قد توجد أيضاً. العديد من الغدومات يحتفظ بالمقدرة على افراز الهرمونات ولكنها تفلت عادة من التحكم الفيزيولوجي. قد تكون الغدومات منفردة أو متعددة. الغدوم الصغير الذي لا يتسبب في تضخم السرج التركي يسمى بالغدوم المجهرى أما إذا تضخم السرج فيسمى بالغدوم الضخم.

### المرضيات

إن السمة النسجية لأورام النخامي متعددة وكثيراً ما تكون مختلطة. النوع السائد هو الأورام التي تتكون من الخلايا كارهة اللون ولكنها قد تكون أوراماً فارزة. الأورام الأخرى قد تسود فيها الخلايا الحمضية acidophil أو الأسية basophil وقد يحدث تغيير زجاجي hyaline change وتليف نتيجة للحمج.

### التشخيص

يمكن تحديد وجود الأورام بالأشعة أو الاستكشاف الجراحي. إن عيب المجال البصري الذي لا يواكبه تغيرات شعاعية بعيد الاحتمال. يمكن تحديداً وظيفة الورم الكيمحيوية بالاختبارات سالفة الذكر (انظر صفحة ١٨٢).

### التشخيص الشعاعي

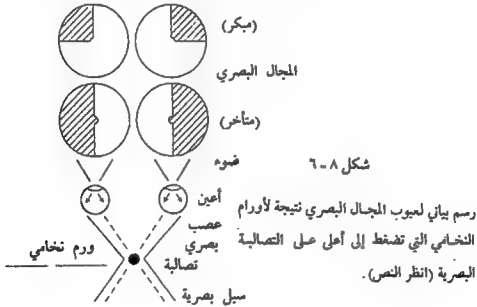
صورة السرج التركي الجانبية «المخروطة coned» مناسبة في حالة المسح أو الفحص المبدي. إن مساحة السرج الكلية في البالغين يجب ألا تزيد عن ١٣٠ ملمتر مربع وشكله قد يكون مستديراً موجياً بانتفاخه حتى ولو بقيت المساحة الكلية طبيعية. إن الفحص الشعاعي الحاسم هو التفرس المقطعي بالحاسوب CT Scanning. ففي الأونة الأخيرة استحدثت بعض الماكينات التي تصدر صوراً توضح الغدومات المجهرية داخل الغدة كما توضح أيضاً مدى امتداد الغدة الضخمة فوق السرج.



## الضغط الموضعي

معظم الأورام النخامية تنمو على مدى سنوات عديدة والضغط المستمر على حائط السرج التركي يغير تركيبه العظمي حتى تتوسع الحفرة fossa على الحفاظ على النواقل السريية الخلفية. قد يكون امتداد الورم إلى الأسفل غير متناظر وقد ينتشر إلى أعلى حتى يشمل التصلب البصري optic chiasma. عيوب المجال البصري الغير متناظرة يمكن اكتشافها بقياس مجال البصر. أما ارتفاع الضغط داخل القحف intracranial pressure ووذمة الخليمة البصرية فتادرة.

إن التركيب الداخلي للتصلب البصري معقد ووضعها الحقيقي فوق السرج التركي متغير لذا فإن عيوب المجال البصري الناتجة عن أورام النخامي غير متناسقة. إن الأعصاب التي تأتي من النصفين الصدغيين للشبكية لا تعبر خط الوسط لذا فإنها لا تتلف أما تلك التي تأتي من النصفين الانفيين للشبكية فتعبر خط الوسط لذا فهي معرضة للتلف. الأعصاب التي تأتي من الأرباع الأنفية السفلى للشبكية تمر في أسفل التصلب لذا فإنها أول الأعصاب المعرضة للتلف وأول العيوب البصرية هي التي تحدث في المجالات الصدغية العليا (شكل ٨-٦) وفي حالة الأورام الأكبر حجماً قد يحدث عمي شقي صدغي كامل مع





فقدان البصر البقي macular vision ولكن في الواقع نجد أن التغيرات غير متناظرة.

### العواقب الوظيفية للأورام النخامية

#### Functional Consequences of Pituitary Tumours

عدة متلازمات صماوية تحدث نتيجة للأورام النخامية مجدها الهرمون الوجه الذي يفرز بغزارة. فقد يكون السبب هرموناً واحداً ولكن في بعض الحالات النادرة قد يتسبب فيها عدة هرمونات. أما بقية وظائف النخامي قد تبقى طبيعية في كثير من المرضى ماعدا بعض الوظائف الأخرى التي قد تتأثر أحياناً خاصة في حالة الأورام الفارزة للبرولكتين. قد ينجم قصور النخامي الشامل نتيجة للاحتشاء infarction أو الضغط على الغدة من ورم ضخم أو من الضغط على السويقة.

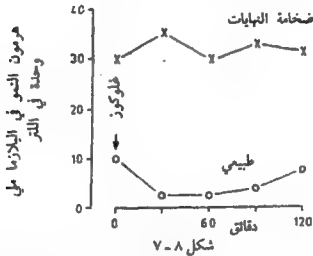
#### ضخامة النهايات Acromegaly

ضخامة النهايات تحدث نتيجة لورم نخامي فارز لهرمون النمو وتحدث كلا الجنسين في سن مبكرة أو في مقتبل العمر. ولكن من النادر جداً أن تحدث عند الأطفال فتؤدي إلى العملاقة gigantism. ومن الأعراض تغيرات في ملامح الوجه وتضخم الأيدي والأقدام. متلازمة النفق الرسغي مألوفة في هذه الحالات وقد يشكو المريض من فرط العرق وفقدان الكرع واضطرابات في الحيض. ومن الملامح الأخرى التهاب المفاصل وآلم الظهر وعيوب المجال البصري. عند الفحص نجد جميع الملامح المميزة للمرض في معظم المرضى كما أن فحص الصور الفوتوغرافية القديمة يساعد كثيراً. فأنسجة الوجه غليظة وخشنة ومطوية فتظهر الشقوق العميقة وتصبح الأنف والشفاة واللسان غليظة. تضخم الفك يؤدي إلى العضة الأمامية. والأيدي ضخمة والأصابع عريضة. والقفص الصدري قد يكون ضخماً والكبد محسوسة. الصور الشعاعية توضح تضخم الفك والجيوب الجبهية وعقده السلاميات النهائية ووسادة العقب غليظة والسرغ التركي متضخم.



## الاختبارات الكيميائية

يثبت التشخيص بوجود ارتفاع معدل هرمون النمو في البلازما الذي لا يكبته تناول جرعة كبيرة من الغلوكوز بل قد يرتفع معدله (شكل ٨ - ٧) كما أن حدوث داء السكري الاكلينيكي يزداد في هذه الحالات. أما فحص تحمل الغلوكوز فيظهر قصوراً قليلاً في حوالي نصف المرضى.



يوضح استجابة مثالية هرمون النمو في البلازما أثناء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي. في بعض المرضى المصابين بضخامة النهايات نجد معدلات عالية لهرمون النمو لكن فقدان كبتها الطبيعي علامة مميزة.

## العلاج

إن العلاج الأمثل لداء ضخامة النهايات متنازع عليه فقد اتبعت كل الطرق الطبية والجراحية والإشعاعية منفردة أو مجتمعة.

## المعالجة الطبية

إن لعقار البروموكريتين والمركبات المتصلة به مفعول قوي مضاد للدويامين فهي تكبت إفراز هرمون النمو ولكن فاعليتها أقل من فاعليتها على البرولكتين لذا فإن الجرعات التي تستعمل لعلاج ضخامة النهايات عالية نسبياً ولكنها محتملة.



## العلاج الجراحي والإشعاعي

لقد اتبعت كل أساليب تحطيم أورام النخامي (أنظر بعده) واختيار الأسلوب المناسب يعتمد على حجم الورم والإمكانات المتاحة.

### المتابعة

عندما تنخفض معدلات هرمون النمو تنقلص الأنسجة اللينة وتخف الأعراض وتحسن تحمل السكريات. ولكن ليس بالضرورة أن يخف السكري الإكلينيكي. كما أن التغيرات التي تطرأ على العظام تتحسن تدريجياً.

إن المراقبة والمتابعة طويلة الأمد عنصر أساسي وجوهري. يجب قياس معدلات هرمون النمو بطريقة منتظمة لأن ثمرة العلاج ما زالت مهمة. وفي بعض الأحيان ينخفض هرمون النمو على مدى أشهر أو سنوات خاصة بعد العلاج الإشعاعي ولكن في بعض الأحيان يرتفع معدله فيصبح من الضروري الاستمرار في العلاج. كما أن وظائف النخامي الأمامية الأخرى قد تتغير مما يستدعي إعادة النظر في العلاج الاستبدالي.

### الإنذار

لا يوجد اعتلال قلبي خاص بداء ضخامة النهايات ولكن من المؤكد أن متوسط العمر المتوقع يقل إذا لم يتم علاج ضخامة النهايات وأن معدل الوفيات يزداد نتيجة لاعتلال الجهاز القلبي الوعائي. وإذا كانت معدلات هرمون النمو مرتفعة يصبح العلاج ضروريا لإطالة العمر والوقاية من المعاهات.

### أورام أخرى

داء كوشنغ سببه فرط إفراز هرمون موجه قشرة الكظر من ورم نخامي عادة ما يكون غدوما مجهريا microadenoma. الأورام الفارزة للهرمون منه الدرقية والمهرمونات منبهة القند نادرة الحدوث. الورم الفارز للهرمون مضاد الاباله لم يعرف بعد.



## إزالة النخامي

إن تطبيق الإجراءات لتدمير كل أو جزء من الغدة النخامية أصبح إجراء مألوفاً بالرغم من أن الأسلوب الأمثل في الحالات المختلفة متنازع عليه . فالعلاج الأمثل في حالة الأورام هو تدمير الورم والإبقاء على بقية الغدة سليمة ولكن تحقيق ذلك عسير . لذا يجب استئصال الغدة بأكملها لضمان التدمير الكامل للورم . أربعة طرق أساسية قد اتبعت في علاج هذه الحالات :

### جراحياً - من خلال القحف transcranial

فالجراحة هي حج القحف Craniotomy مع إزالة الورم من أعلى . هذه الطريقة ضرورية في حالة امتداد الورم فوق السرج بكثير ليشمل التصالبة chiasma . وإلا فالأفضل اتباع الطرق البديلة .

### جراحياً - من خلال الوتدي trans-sphenoidal

هذا الأسلوب يشتمل على الاقتراب من السرج التركي من خلال الجيب الوتدي sphenoid sinus وإزالة حائط السرج الأمامي . وفي هذه الحالات يجب توخي الدقة في الأسلوب الذي يتبع في التخدير مع خفض ضغط الدم . اتباع أسلوب التشريح المجهري لإزالة الغدومات المجهرية ورد ذكره .

### التشعيع الخارجي

يمكن تحقيق هذا الأسلوب من العلاج باتباع الفولطية السوية أو الضخمة ortho or megavoltage أو بالحزمة الشعاعية البروتونية . لا يخلو هذا الأسلوب من العلاج من خطر الأضرار بالدماع والعصب البصري . كما يمكن إجراء التشعيع بعد الجراحة . عند الاكتفاء بالتشعيع منفرداً تختلف نتائج العلاج وذلك للصعوبة في تحديد الجرعة الآمنة والكافية لهذا الجزء العميق . إن إفراز الأورام للهرمونات قد ينخفض ولكن هذا الانخفاض قد يكون بطيئاً يمتد إلى عدة سنوات .



## التشميع الداخلي

ويشمل غرس بذور إشعاعية (مثلا يترام ٩٠ Yttrium 90) داخل الغدة عن طريق أبر تمر من خلال الجيب الوتدي.

الاستبدال الهرموني بعد العملية الجراحية - Post-operative hormone replacement

إجراء العملية الجراحية يتطلب إعطاء الهيدروكورتيزون قبل وبعد العملية. نجد أن حوالي نصف المرضى يعانون من البواله التفهه العابرة transient diabetes insipidus التي تتطلب علاجاً بالهرمون مضاد البواله ولكن هذه الحالات تبدأ تلقائياً بعد عدة أسابيع. لا يمكن تحديد الاستبدالات الهرمونية الأخرى التي قد يحتاج إليها المريض مستقبلاً إلا بمراقبة كل مريض على حدة. قد نجد عقب هذه الأساليب العلاجية - إما عنوة أو عرضاً - إن جزءاً كبيراً من الوظيفة النخامية ما زال باقياً حتى الحيض الطبيعي والحمل. لن ينجلي الموقف تماماً إلا بتابعة فحص المريض فحصاً دقيقاً وقياس الهرمونات ومراقبة آثار السحب التدريجي للاستبدال الهرموني. وإن كنت في شك من الأمر فيجب الاستمرار في الاستبدال الهرموني بالهيدروكورتيزون والتيروكسين (كما هو الحال في قصور النخامي الشامل) حتى إذا لم تكن هنالك حوجة للاستبدال المنتظم فإن الاستجابة للكروب stress reponse قد لا تكون كافية. قد يصبح استبدال الهرمونات الجنسية ضرورياً.

## البواله التفهه Diabetes Insipidus

البواله التفهه هي قصور النخامي الخلفية الوحيد المعروف وسببه عوز الهرمون مضاد البواله. ملاحظه السريرية هي البوال بمعدل ٥ إلى ١٠ لتر في اليوم مصحوب بالتجفاف والظماً واضطرابات النوم ولا توجد علامات جسمية محددة سوى بعض ملامح المرض الأساسي.

## المرضيات

في كثير من الحالات لا يوجد سبب واضح ولكن في بعض الحالات قد



تظهر الدلائل التي تشير إلى عطل النخامي أو الوطاء أو الاثنين معاً. فالأسباب تشمل الأورام الأولية أو الثانوية في أو قرب حفرة النخامي Pituitary fossa والإصابة trauma والغرناوية sarcoidosis والسحايا meningitis والتشمعن lipoidosis. أما خراب النخامي الخلفية وحده يسبب بواله تفهه عارضة. فإذا فقدت وظيفة النخامي الأمامية في توجيه قشرة الكظر بالإضافة إلى عدم إفراز الهرمون مضاد الاباله لا نجد اباله تفهه نتيجة لتأثير نقص الكورتيزول على الوظيفة الكلوية وتناول الكورتيكويدات يكشف الاباله التفهه الخفية لذا يجب التأكد من وجود معدلات كافية من الكورتيزول قبل إجراء فحوصات يعتمد عليها.

### التشخيص

التشخيص التفريقي يشمل الداء السكري والبواله التفهه الكلوية (عندما يقاوم الكليون عمل الهرمون مضاد الاباله أو عند تناول الليثيوم) والأمراض الكلوية المزمنة وشرب الماء الإجباري نتيجة للاضطرابات النفسية والذي قد يسبب بعض المشاكل في التشخيص غير أن الفحص المناسب يؤكد استجابة طبيعية للهرمون مضاد الاباله، كما أن إعطاء الهرمون مضاد الاباله يواكبه الاستمرار في شرب كميات كبيرة من السوائل مما يسبب انسهما بالماء Water intoxication أما في حالة البواله التفهه فإن تناول الهرمون مضاد الاباله يؤدي إلى تحسن سريع ومثير. يمكن التوصل إلى التشخيص بإجراء اختبار حرمان المريض من الماء. والخيار الآخر هو قياس الهرمون مضاد الاباله ومقارنته بالتغيرات التي تطرأ على الأزمولية.

### العلاج

أفضل مستحضر هو مضاهيء analogue الفازوبريسين الاصطناعي ذو المفعول طويل الأمد المسمى ديزموبريسين desmopressin ويعطى في شكل رذاذ أنفي nasal spray بجرعة مقدارها ١٠ - ٢٠ ميكروجرام مرة أو مرتين في اليوم.



كما يمكن حقنه في الوريد أو في العضل بجرعة مقدارها ١ - ٢ ميكروجرام مرة أو مرتين في اليوم . الفازوبريسين المائي متيسر في شكل حقن تحت الجلد أو في العضل والجرعة منه تعادل ٥ - ١٠ وحدات يستمر مفعولها لعدة ساعات فقط . العقار المضاهي لـ ليزين فازوبريسين lysine vasopressin يمكن تعاطيه كدواء أنفي بجرع مقدارها ١٠ - ٢٠ وحدة كل بضع ساعات . هنالك عقاقير غير هرمونية تحقق تحكما جيدا في إفراز البول لدى المصابين بالسواله التفهه . تناقصيا يمكن استعمال المدرات ولكن الكلوربروباميد هو الأفضل بالرغم من أنه قد يعرض المريض إلى نقص سكر الدم كما أن الكاربامازيبين قد يستعمل أيضا لنفس الغرض .

### متلازمة الإفراز اللامتاسب للهرمون مضاد الاباله

#### Syndrome of Inappropriate ADH Secretion (SIADH)

المعالم السريرية لهذه الحالة الغريبة هي معالم الانسجام بالماء كالفهم والغثيان والقيء والصداع والوهن والتخليط الفغيبويه . الذمة غير مألوفة وسببها هذه الحالة غامضة . هنالك فرط في الهرمون مضاد الاباله ولكن لا يعرف مصدره . هذه المتلازمة قد تحدث بالتزامن مع سرطان القصبة والأورام الغير نخامية التي تفرز الهرمون مضاد الاباله أو مادة مشابهة له . وقد تحدث المتلازمة نتيجة لأمراض الرئة الغير سرطانية كالالتهاب الرئوي والسل الرئوي أو الأمراض العامة أو أمراض الجهاز العصبي كالتهاب الدماغ وإصابات الرأس والأزمات المخية الوعائية cerebro-vascular accidents وأورام الدماغ . وفي هذه الحالات يفترض أن تكون النخامي العصبية هي مصدر الهرمون مضاد الاباله .

#### التشخيص

يتم ذلك بأسلوب غير مباشر . نجد أن اسمولية البلازما منخفضة (أقل من ٢٧٠ مليمول للكيلوجرام) بينما تكون اسمولية البول أعلى من اسمولية البلازما . وقد تساعد مقايصة الهرمون في التشخيص كما نجد أيضا أن صوديوم البول مرتفع بالرغم من انخفاضه في البلازما دون تفسير واضح لذلك .



## العلاج

الحد من شرب الماء إلى ٥٠٠ - ١٠٠٠ مليلتر في اليوم له تأثير فعال. وقد يكون ضروريا الحد من شرب الماء على المدى الطويل. إن استعمال عقار الديميكلوسيكلين demeclocycline أثبت جدواه فإذا عولج المرض الأساسي المستبطن أو أزيل الورم أو تم تشيعه بنجاح فإن الداء يبدأ ولكن الوظائف الدهنية قد تتحسن تدريجيا.

## الغدة الصنوبرية Pineal Gland

الغدة الصنوبرية صغيرة الحجم (١٠٠ - ٢٠٠ م.ج) وليست ذات أهمية فيما يختص بأمراض الإنسان. أهميتها الأساسية في الممارسات العملية هي أنها كثيرا ما تتكلس فتعطي مؤشرا للأجزاء التي تقع في الخط الأوسط من صور القحف الشعاعية.

لقد تبين أن الغدة الصنوبرية تفرز أعدادا كبيرة من المواد النشطة أهمها الملاتونين الذي يتم إطلاقه في الدورة الدموية خاصة أثناء الليل. من تأثيراته الظاهرة أنه يكبت إفراز الهرمونات موجة القند وربما هرمونات نخامية أخرى. أما دوره الفيزيولوجي فلم يتحدد بعد.

## قصر القامة Short Stature

لا يوجد تعريف دقيق لقصر القامة فإذا اشبه في الحالة يجب مقارنة طول قامة المريض بجداول الطول القياسية للسن والجنس والأخذ في الاعتبار طول قامة الوالدين إن كانت غير طبيعية. إن الجداول\* التي أعدها تانر وزملاؤه ممتازة للغاية. فإذا كان الطول أقل من النسبة المئوية الثالثة (أي حوالي انحرافين معيارين 2 S.D.) أقل من المتوسط تستدعي الحالة بعض الاستقصاءات. ومن الضروري جدا التعرف المبكر على الأطفال قصار القامة أي قبل سن السابعة

---

\* Available from Creays of Hertford Ltd, Castlemead, Hertford, U.K.



ليتسنى لنا إهداء النصح السليم وعلاجهم كلما كان ذلك ممكناً. الفحص السريري قد يكشف عن المرض الأساسي مثل مرض القلب الولادي الزرأقي cyanotic congenital heart disease والقرص البصري الشأب وعدم التناسق الهيكلي والشوه أو التخلف العقلي وقد يتأخر البلوغ في الأطفال الأكبر سناً.

#### السببأ

إن تصنف أسباب قصر القامة عشوائياً وغير مرضي :

#### جيني (وراثي) Genetic :

- « بنيوي » constitutional - (السبب الرئيسي) .
- عائل (موروث من الوالدين قصيري القامة) .
- ودانه Achondroplasia .
- متلازمة تيرنر Turner's Syndrome .

#### تغذوي أو عام :

- وزن منخفض عند الولادة يليه غو بطيء (سوء التغذية داخل الرحم) .
- مرض عام شديد مثل مرض القلب الولادي أو مرض كلوي أو تليف كبدي أو خمج مزمن أو داء مغراوي (كلاج Collagenosis) أو تخلف عقلي أو مرض جوفي أو كسأح أو الداء السكري .

#### أجتنأهي :

- أأرمان الأنفعالي الصارم الذي يكبت إطلاق هرمون النمو .

#### صماوي :

- عوز هرمون النمو منفرداً .
- قصور النأامي الشامل (سبه ورم قأفي بلعومي Craniopharyngioma) .
- قصور الدرقية .
- فرط الكورتيزولية hypercortisolism .



## ٧ - البلوغ المبكر.

### التشخيص

يمكن الوصول إلى التشخيص السليم في أغلب الحالات باتباع الخطة التالية في الاستقصاء.

التاريخ : يجب الاهتمام الخاص بالسؤال عن طول قامة الأبوين ووزن المريض عند الولادة وتطور نموه والأحوال الاجتماعية والسلوك والسجل المدرسي.

الفحص الجسدي : تناسق الجسم : فقصر الأطراف قد يعني الودانة - التشوه الهيكلي كقصر الأمشاط والزيادة في الزاوية الحاملة والعنق الوترية كلها تشير إلى متلازمة تيرنر. قد يلاحظ الزرقا وعلامات مرض القلب. قصور الدرقية قد يكون واضحاً.

### الاستقصاءات:

١ - صور شعاعية لليد والمعصم للتأكد من النضج الهيكلي (انظر المراجع) وللرجح التركي فإذا كان النضج الهيكلي (عمر العظم) يتناسق مع العمر الميقاتي chronological age فمن غير المحتمل أن يكون هنالك عوز في هرمون النمو. كما يجب تصوير الصدر بالأشعة السينية بحثاً عن مرض الرئة المزمن.

## ٢ - الدمويات Haematology

انخفاض الهيموغلوبين وحديد البلازما قد توحي بمرض جوفي. وكثرة الحمر Polycythemia قد توحي بمرض القلب الزرقاقي.

## ٣ - استقصاءات كيميائية

يوريا الدم والكهارل electrolytes والكلسيوم بحثاً عن المرض الكلوي المزمن أو المرض الجوفي.



#### ٤ - استقصاءات جينية :

التحليل الصبغي قد لا يكون مفيداً إذا أُجري على ضحية لهم خصيتين طبيعيتين ولكن يجب إجراؤه على الإناث خاصة إذا تأخر البلوغ .

#### ٥ - استقصاءات صماوية :

قياس الدت ٤ والتيروترويين في البلازما للتأكد من قصور الدرقية . قياس كورتيزول البلازما في حالة التشكك في وجود قصور النخامي الشامل .

#### ٦ - هرمون النمو :

معدلات هرمون النمو في البلازما مع الصوم منخفضة عند الأطفال الطبيعيين لذا فإن قياسه مرة واحدة لا يجدي كثيراً . من الضروري إظهار وجود استجابة لهرمون النمو لما يزيد عن ٢٠ ملي وحدة في اللتر لتستبعد عوز هرمون النمو .

أما الاختبار الحاسم هو خفض سكر الدم بالأنسولين (انظر صفحة ١٨٥) ولكن يجب تفاديه بقدر المستطاع لما قد يسببه من مخاطر . أما الاختبار الآمن للتقصي في هذه الحالات هو اختبار تنبيه إطلاق هرمون النمو «بالوفريل» (Bovril) (١٣ جرام لكل متر مربع من مساحة الجسم) يعطى في ١٠٠ مليلتر من الماء الدافئ مصحوباً بقياس هرمون النمو كل نصف ساعة لمدة ساعتين . البديل عن ذلك الاختبار هو البحث عن قمة تفاعل هرمون النمو بعد بداية النوم مباشرة . استجابة هرمون النمو الضعيفة قد تكون نتيجة لمرض عام .

#### ٧ - استقصاءات متنوعة :

الخسوط البدئية قد تكون مؤشراً لاختبارات أخرى مثل خزعة الأمعاء الدقيقة small intestinal biopsy للمرض الجوفي أو فحص العرق للتليف الكيسي وقد تدعو الحاجة إلى مزيد من اختبارات وظيفة النخامي .



## العلاج:

العلاج يجده تشخيص الحالة ولكن قد يصعب علاج كثير من المرضى بنجاح. يمكن علاج الأطفال الذين يعانون من عوز هرمون النمو بحقنهم هرمون النمو البشري. لا نستطيع الجزم أن حقن هرمون النمو يساعد الأطفال الذين يعانون من قصر القامة نتيجة لأسباب أخرى. كما قد يحتاج الأطفال كبار السن إلى الهرمونات الجنسية ولكن احراز زيادة في الطول عند البالغين مشكوك فيه.

### Excessive Height طول القامة المفرط

هذه شكوى غير مألوفة ولكن أحياناً يجلب بعض الأطفال للعلاج لأنهم يعانون من النمو السريع الذي قد يصل بهم إلى طول مفرط في سن البلوغ. كثيراً ما يكون الأبناء طويلي القامة. من المستحب في هذه الحالة استبعاد أورام النخاعي النادرة جداً والتي يصحبها فرط هرمون النمو. ولكن السبب بنسبي في كل الحالات تقريباً. علاج هذه الحالات ليس جوهرياً ولكنه مطلوب لأسباب تزيينية cosmetic reasons. يمكن تقدير الطول المتوقع في الكهولة من الجداول مستعيناً بعمر عظم المريض وطول قامته وطول قامة أبويه. بعد النقاش قد يتفق الأبوين على عدم الحاجة إلى العلاج. أما إذا دعت الضرورة فيمكن تحريض البلوغ المبكر في الفتيان بالأندروجين وفي الفتيات بمزيج من الأيسترودجين والبروجسترون. هذا العلاج يؤدي إلى انصهار المشاشات المبكر وتوقف النمو. لا يوجد دليل أن هذا النوع من العلاج ضار ولكن هذه المناولة الهرمونية المبكرة early hormonal manipulation غير مرغوب فيها بوجه عام.





## قراءة أخرى

- Baylis P.H. & Padfield P.L. (1985) *The Posterior Pituitary*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Blackwell R.E. (1985) Diagnosis and management of prolactinomas. *Fertility and Sterility* 43, (1), 5.
- Daughaday W.H. (1985) Prolactin and growth hormone in health and disease. *Contemporary Endocrinology* 2, 27.
- Grossman A. & Rees L. (1983) the neuroendocrinology of opioid peptides. *British Medical Bulletin* 39 (1), 83.
- Hall K. & Sara V.R. (1983) Growth and somatomedins. *Vitamins and Hormones* 40, 175.
- Larsen P.R. (1982) Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotrophin secretion by thyroid hormones. *New England Journal of Medicine* 306 (1), 23.
- Moore-Ede M.C. *et al.* (1983) Circadian timekeeping in health and disease (Pts I & II). *New England Journal of Medicine* 309 (8), 469; 309 (9), 530.
- Reiter R.J. (1984) *The Pineal Gland*. Raven Press, New York.
- Scanlon M.F. (Ed.) (1983) Neuroendocrinology. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 12 (3), 467.
- Shaff-Blass E. *et al.* (1984) Advances in diagnosis and treatment of short stature with special reference to the role of growth hormone. *Journal of Pediatrics* 104 (6), 801.
- Tanner J.M. *et al.* (1966) Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. *Archives of Disease in Childhood* 41, 454 & 613.
- Tanner J.M. *et al.* (1983) *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*, 2nd edn. Academic Press, London.
- Wass J.A.H. & Besser G.M. (1983) the medical management of hormone secreting tumours of the pituitary. *Annual Review of Medicine* 34, 283.







## الفصل التاسع

### الكظر Adrenal

#### تشريح الغدة الكظرية

تزن كل غدة كظرية حوالي ٦ جرامات في البالغين وتقع في أعلى الكلية .  
اللب أو الجزء الداخلي يفرز الكاتيكولامينات بينما يفرز القشر أو الجزء الخارجي  
الاستيرويدات . إن قرب جزئي الغدة الكظرية من بعضها والترابط الوثيق بين  
أوعيتها يثير احتمالات ترابطهما الوظيفي واستجابتهما لنفس الظروف والأحوال  
مثل الكروب ولكن في أغلب الأحوال يعمل كل منها باستقلال تام عن الآخر  
ويسبب أمراضاً مميزة .

#### القشرة الكظرية

##### نسجياتها

نسجياً تنقسم القشرة الكظرية إلى ثلاث مناطق : المنطقة الكبيبية zona  
glomerulosa تقع تحت المحفظة في شكل بؤر والمنطقة الحزمية zona fasciculata  
تكون الجزء الأكبر من القشرة والمنطقة الشبكية zona reticularis وهي الطبقة  
الرقيقة الداخلية . أما لب الكظر فهو الجزء المنتظم ويتكون من الخلايا الكرمية  
chromaffin cells .



## فيزيولوجيتها

### كيمائيتها

خلايا القشرة الكظرية تصنع الكولسترول كما أنها تزيله من الدورة الدموية. يحول الكولسترول للبرقنولون - 5 pregnenolone الذي تشتق منه جميع الكورتيكويدات. إن مسميات الكورتيكويدات معقدة لذا سنورد هنا بعض القواعد المبسطة والأسماء العادية. إن ترقيم الجزء الأم موضح في الشكل ٩ - ١. والرقم الذي يرد في أسماء الاستيرويدات قد يشير إلى العدد الكلي لذرات الكربون carbon atoms (مثل ج ٢١) تعني سبعة عشر ذرة في الحلقة بالإضافة إلى أربعة أخرى في السلاسل الجانبية أو قد يعني موقعاً في الجزء (مثل هيدروكسي ١١-OH) تعني زمرة هيدروكسيلية hydroxyl group في الموقع الحادي عشر. التزامم الفراغي Stereoisomerism في الشاكلة configuration المفروقة trans أو القفونة cis تحدث بين الحلقات «أ» و«ب» أما السلاسل الجانبية تسمى «بيتا» B (اصطلاحاً) تظهر في الرسم البياني في شكل خطوط صلبة) إذا برزت في نفس الجانب من سطح الحلقة ١٩ زمرة ميثيلية methyl group - 19. السلاسل الجانبية التي تبرز في الجانب العكسي تسمى ألفا (وتظهر في شكل خطوط مقطوعة). الرابط المزدوج في الحلقة يشير إليه بـ «أين» «ene» ويرقم ذرة الكربون التي تنشأ فيها ويفهم من ذلك أنها تنتهي في الرقم الأعلى من ذلك مباشرة أي «أين - ٥ - 5 ene» تعني رابط مزدوج بين ذرة الكربون ٥ C-5 وذرة الكربون ٦ C-6 ويمكن كتابتها '△'. المصطلح أو كسر «oxo» يعني ذرة أكسجين متصلة برابط مزدوج في الموضع المشار إليه. الأوكوستيرويدات كانت تسمى الكيتوستيرويدات.

القشرة الكظرية تصنع أعداداً كبيرة من الاستيرويدات المختلفة لكن مركبان منفردان ومجموعة واحدة من المركبات فقط لها أهمية كبرى.

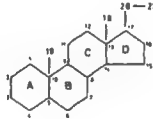
١ - الكورتيزول (هيدروكورتيزون): حوالي ٧٠ ميكرومول تفرز يومياً معظمها من المنطقة الحزمية zona fasciculata (الطبقة المركزية) والمنطقة الشبكية zona reticularis (الطبقة الداخلية) الكورتيزول هوج ٢١، هيدروكسي -



٢ - الألدوستيرون: يفرز بمعدل حوالي ٤٠٠ نانومول يومياً معظمه من المنطقة الكبيبية zona glomerulosa (الطبقة الخارجية) وهو ج ٢١، ميثيل - ١٨ - C<sub>21</sub>.

CHO- 18

٣ - الأندروجينات الكظرية: أربعة مركبات رئيسية (كلها ج ١٩ C<sub>19</sub>) لها نشاط أندروجيني تنتجها الطبقة الحزمية والطبقة الشبكية وهي التستوستيرون والأندروستيديون والديهيدروايباندرستيرون (ده أ DHA) وسلفات الديهدروايباندرستيرون (ده أ س DHA) وسلفات الديهدروايباندرستيرون (ده أ س DHAS). بالرغم من أن التستوستيرون يتج بكميات ضئيلة إلا أن قدرته العالية ربما تعني أنه أهم الأندروجينات الكظرية وقد يكون السبب في معظم النشاط الأندروجيني في النساء. أما ده أ DHA وده أ س DHAS فتنتج بكميات مشابهة للكورتيزول إلا أن نشاطها الأندروجيني ضعيف.



شكل ٩-١

يوضح حلقة فيناترين خماسية دوروية وبعض السلاسل الجانبية. الأحرف تشير إلى الحلقات والأرقام تشير إلى ذرات الكربون.

التحكم في إفراز الكورتيكويدات

عام: موجه قشرة الكظر ACTH يصون تركيب قشرة الكظر وينبه تصنيع وإطلاق الكورتيزول والأندروجينات. أما المنطقة الحبيبية وإفراز الألدوستيرون فمستقلة عن سيطرة الهرمون موجه قشرة الكظر بدرجة كبيرة.



**الكورتيزول:** إن إطلاق الكورتيزول في الدم يحدث في شكل نبضات كل ٢ - ٣ ساعات، وارتفاع معدله المفاجيء في الدم يصحبه انخفاض تدريجي . بالإضافة إلى ذلك هنالك ثلاثة أجهزة تحكّمية واستجابية قد تعمل جميعها في آن واحد .

١ - هنالك نظم يومي diurnal rhythm عن طريق الوطاء والهرمون المطلق للهرمون موجه القشرة يؤدي إلى تذبذب إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر . هذا النظم ينظم داخلي ينبه الضوء . وينجم عن ذلك تذبذب معدل كورتيزول البلازما الذي يصل إلى المعدل الأقصى حوالي الساعة السادسة صباحاً وينخفض إلى نصف هذا المعدل تقريباً حوالي الساعة العاشرة ليلاً .

٢ - هنالك استجابة للكروب النفسية والجسدية أيضاً عن طريق الهرمون المطلق للهرمون موجه القشرة والهرمون موجه قشرة الكظر . تدوم الاستجابة بضغ دقائق فقط ولكن يوجد غزون كاف من الكورتيزول يرفع معدله في البلازما مرتين أو أكثر كما أن صنع الكورتيزول قد يزيد بسرعة أيضاً .

٣ - توجد عروة تلعقيم راجع feed-back loop تعمل إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر بواسطة الكورتيزول (وكورتيكويدات سكرية أخرى) غير أن المنتجات الاستيرويدة الأخرى التي تفرزها القشرة ليست لها مثل هذا التأثير . الألدوستيرون : جهاز الرينين - انجيوتنسين يتحكم بدرجة عالية في إفراز الألدوستيرون (انظر صفحة ٢١٤) .

### استقلاب الكورتيكوستيرويدات

حوالي ٧٥٪ من الكورتيزول بعد اطلاقه يرتبط بالترانسكورتين في الدم وهو بروتين سكري خاص لربط الكورتيزول و١٥٪ منه يرتبط بالألبومين وما تبقى منه يبقى طليقاً، إن معدلات الترانسكورتين ترتفع في حالات الحمل وتناول الأستروجين مما يؤدي إلى زيادة كورتيزول البلازما الكلي دون دليل واضح لفرط إفراز الكورتيزول وعندما يسحب الأستروجين ينخفض الترانسكورتين إلى معدله



الطبيعي . الالدوستيرون مرتبط بالألومين جزئياً ، أما طريقة حمل الـ د هـ ١ DHA في الدم فغير مؤكدة . العمر النصفى للكورتيوزول في البلازما ٩٠ دقيقة تقريباً وينكسر إلى حد بعيد في الكبد بالأنقاص الأنزيمي للرباط  $\Delta^4$  وتحويل زمرة أوكسي - ٣-O إلى هيدروكسي - ٣-OH .

يتم استقلاب الكورتيكويدات الأخرى بطريقة مماثلة ولكن قد تم اكتشاف بعض الأساليب الاستقلابية البديلة . المنتجات المنكصة خاملة بيولوجيا وهي تقترن بحامض الغلوكورونيك أو الفوسفوريك أو الحامض الكبريتي قبل إفراجها في البول . استقلاب الالدوستيرون يتم بطريقة مشابهة لاستقلاب الكورتيوزول أما الـ د هـ ١ س DHAS فيبقى في الدورة الدموية مرتبطاً بالبروتين . فيها عدا كميات ضئيلة من الكورتيكوستيرويدات الطليقة التي تظهر في البول جميع الاستيرويدات تفرغ بواسطة الكلية في الشكل المقترن . لا يمكن نكوص النواة الاستيرويدية في الجسم .

#### عمل الاستيرويدات

التأثيرات العديدة للاستيرويدات القشرية corticosteroids معروفة وقد تطرأ عليها تغيرات كبيرة نتيجة لتعديلات ضئيلة في جزيئاتها وقد تبدل قدراتها في أوجه مختلفة وقد استغلت هذه الخاصية لإنتاج استيرويدات مصنعة تحتفظ ببعض الخصائص دون الأخرى لترفع من قيمتها العلاجية ولكن لا يمكن فصل بعض الخصائص من بعضها .

من الضروري التمييز بين تأثيرات الكورتيكويدات الفيزيولوجية وتأثيراتها الدوائية التي تظهر عند استعمال كميات كبيرة منها .

التأثيرات القشرانية السكرية Glucocorticoid effect : تأثيرها الأساسي هو تعزيز استحداث السكر gluconeogenesis ومقاومة تأثيرات الأنسولين للمحافظة على مستويات غلوكوز البلازما ، ويبقى غليكونجين الكبد على معدله . من التأثيرات الأخرى تدعيم الإباله المائية Water diuresis وتعداد الكريات البيضاء وضغط الدم . الدور الفيزيولوجي للموجات النهارية diurnal fluctuations في



كورتيزول البلاما (الكورتيكويد السكري الكظري الطبيعي) مهم . ولكن ربما كان له دوره في بقاء الإنسان الأول .

التأثيرات المقرطة للقشرانيات السكرية تؤدي إلى :

- فرط غلوكوز الدم وضمور نيتروجيني nitrogen wasting .
- زيادة تركيب الدهون وفرط الشحام hyperlipidaemia .
- تثبيط النمو وتخلخل العظام وحشاشة الأنسجة tissue fragility .
- تثبيط الاستجابة الالتهابية inflammatory response والتليف الذي يعقب الالتهاب .
- كبت إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر ACTH .
- كبت عمل فيتامين د .
- تغيرات في المزاج مع الابتهاج وأحيانا الذهان Psychosis وضعف العضلات .

#### التأثيرات القشرانية المعدنية Mineralo - corticoid effect

هي تأثيرات مباشرة تؤدي إلى نقل الشوارد ion transport بواسطة الخلايا الظهارية خاصة في النيب الكلوي القاصي distal renal tubule مؤديا إلى الحفاظ على الصوديوم وإفراغ البوتاسيوم . الفرط في هذا التأثير هو المغالاة في هذه التغيرات التي تؤدي إلى الوذمة وارتفاع ضغط الدم .

الألدوستيرون هو السبب في ٧٥٪ من التأثير القشري المعدني في الإنسان وال ٢٥٪ الباقية يسببها الكورتيزول ذو المفعول القشري المعدني الضعيف ولكنه موجود بكميات أعلى بكثير من الألدوستيرون .

#### الاستيرويدات القشرية المصنعة Synthetic Corticosteroids

منابه الجزئيات الاستيرويديه أدى إلى مستحضرات كيميائية ذات نسب مختلفة من التأثيرات القشرية السكرية والقشرية المعدنية (أنظر جدول ٩ - ١) ففي الحد الأقصى نجد أن النسبة هي ٠,٠٢٥ ، إذا قورن الفلودروكورتيزون بالكورتيزول وه ١٥ إذا قورن الدكساميتازون بالكورتيزول .



حتى الآن لم ينتج مركب تم فيه فصل المفعول مضاد الالتهاب من التأثير القشري السكري فكل الاستيرويدات القشرية المصنعة لها نفس التأثيرات الجانبية الخطرة.

جدول ٩ - ١ الفاعلية النسبية لبعض الكورتيكويدات الطبيعية والاصطناعية على أساس الوزن

| الاسترويد               | التأثير القشري السكري<br>(مضاد الالتهاب) | التأثير القشري المعدني<br>(محتبس للملح) |
|-------------------------|--|---|
| كورتيزون / كورتيزول     | ١  | ١                                       |
| بريدنيزون / بريدنيزولون | ٥  | ١                                       |
| دكسامتازون              | ٣٠                                       | ٢                                       |
| فلودروكورتيزون          | ١٠                                       | ٤٠٠                                     |

الكورتيزون: هذا المركب هو أوكسي - ١١ بينما الكورتيزول هو هيدروكسي - ١١ ولكن خلاف ذلك فهما مثيلان. يتحول الكورتيزون بسرعة إلى الكورتيزول بواسطة أنزيم الكبد لذا فإن تناول الكورتيزون يؤدي إلى ارتفاع الكورتيزول في البلازما.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids : أوسعها استعمالا البردنيوزون والبردنيزولون وهما مستحضران مثيلان للكورتيزون والكورتيزول على التوالي غير أن كليهما يحتوي على  $\Delta^1$  . قد يتحول البردنيوزون إلى البردنيزولون في الكبد أما علاجيا فهما مثيلان. كما أن القشرانيات السكرية ذات القدرة الفائقة ليست لها أفضلية في الاستعمال العام سوى استخدامها لإجراء الاختبارات.



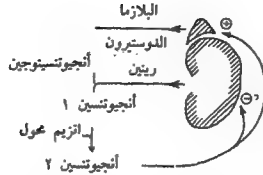
الاستيرويدات القشرية الموضعية **Topical and local corticosterids** :

الاستيرويدات القشرية الأخرى ومشتقاتها قيمة في استعمالات خاصة مثل الحقن داخل المفاصل والاستعمال الموضعي .

القشرائيات المعدنية **Mineralocorticoids** : الكورتيزول مع ذرة الفلورين في الموقع «ألفا» يكون ألفا ٩ فلوروكورتيزول الذي يطلق عليه الاسم الدوائي المربك «فلودروكوتيزون» ويستعمل بديلا للألدوستيرون .

جهاز الرنين - أنجيوتنسين **Renin angiotensin system** : الرنين أنزيم يطلقه الجهاز عجاور الكبيبة **Juxta-glomerular apparatus** الذي يتكون من بعض التركيبات في قطب الحبيبة الوعائي . في البلازما يحول الرنين الأنجيوتنسينوجين (غلوبولين ألفا) إلى الببتيد العشري **decapeptide** الأنجيوتنسين ١ وهو خامل نسبيا . هنالك أنزيم **converting enzyme** في البلازما يزيل حمضين أمينيين مطارفين تاركا الببتيد النهائي أنجوتنسين ٢ . الأنجيوتنسين ٢ يرفع الضغط بتأثيره المباشر على الفراش الوعائي ولكنه يؤثر أيضا على المنطقة الكبيبية في قشرة الكظر فينشط صنع وإطلاق الألدوستيرون (شكل ٩ - ٢) . بعض الأنزيمات الأخرى تحول الأنجوتنسين ٢ إلى الأنجوتنسين ٣ الذي ينبه إطلاق الألدوستيرون أيضا . جهاز الرنين - أنجوتنسين هو العامل الرئيسي الذي يتحكم في إفراز الألدوستيرون . إن إطلاق الرنين ينشط تحت ظروف كثيرة منها الوقوف أو الانتصاب والنزف والتجفاف وفقدان الصوديوم أو الحد من تعاطيه والشحن بالبوتاسيوم والاقفار الكلوي **renal ischaemia** والتشمع الكبدي **hepatic cirrhosis** وهبوط القلب الاحتقاني ونقص الألبومين في الدم **hypoalbuminaemia** . الأنجوتنسين يكبت إفراز الرنين ولكن ربما تكون هنالك أطراف أخرى من التلقيح الراجع لم تكتشف بعد . بالرغم من الأهمية النظرية العظمى لجهاز الرنين - أنجوتنسين خاصة في حالات ارتفاع ضغط الدم إلا أن مكونات هذا الجهاز قليلا ما تقاس في الممارسات السريرية الجارية . إن إدخال كابت الأنزيم الذي يحول الأنجوتنسين في العلاج الروتيني لارتفاع ضغط الدم قد يزيد الاهتمام بهذا الجهاز .





شكل ٩ - ٢ يوضح الدورة الكلوية - الكظرية لجهاز رينين - أنجيوتنسين - الدوسيترون. قد تكتمل الدورة التحكيمية بكمية إطلاق الرينين بواسطة الأنجيوتنسين

### اختبارات وظائف القشرة الكظرية

#### Tests Of Adrenocortical Function

يمكن قياس كل الكورتيكوستيرويدات ومستقلباتها بأساليب تقنية مناسبة إلا أن استعمالها الروتيني محدود. تفضل المقاييس في البلازما لكن بعض الاختبارات المفيدة تتطلب تحميم البول.

#### البلازما

الكورتيزول: أفضل طريقة لقياسه هي المقاييس المناعية. نسبة لإطلاق الكورتيزول العرضي episodic فإن معدل في البلازما يختلف اختلافا كبيرا من وقت لآخر وقد تسجل معدلات منخفضة للغاية في أشخاص طبيعيين. لذا فإن القياسات المتكررة ضرورية جدا كما أن فحص العينات الصباحية والمساءية هام جدا لتباين التغيرات النهارية. لأن الانفعالات ترفع معدلات كورتيزول البلازما قد تكون نتائج الفحوصات التي تجري في العيادات الخارجية مرتفعة ارتفاعا زائفا. كما أن بعض مقاييس الكورتيزول تتفاعل تقاطعا مع استيرويدات أخرى كالبردينيزولون.



الألدوستيرون : يمكن قياسه بالمقاييس المناعية أيضا ويجب تحضير المريض تحضيراً جيداً للتأكد من المعدلات القاعدية . كما يجب إيقاف تناول المدرات وبعض العقاقير الأخرى لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل قبل إجراء الفحص . ولدة ثلاثة أيام يجب تناول غذاء يحتوي على الأقل على ١٠٠ مليمول من الصوديوم و٥٠ مليمول من البوتاسيوم . تؤخذ العينات في الصباح الباكر بعد راحة تامة طوال الليل وقبل أن يتحرك المريض من وضعه الأفقي .

ألفا - هيدروكسي بروجستيرون 17 alfa hydroxy progesterone : هذه المقاييس متاحة الآن وقد تثبت أنها استقصاء مفيد لعوز الأنزيمات القشرية (أنظر صفحة ٢٢٧) .

سلفات الدييدرو إيواندروستيرون : تستعمل هذه المقاييس مع مقاييس تيستوستيرون البلازما في استقصاء المتلازمات الاسترجالية وفي البحث عن الأورام الكظرية .

الهرمون الموجه قشرة الكظر : قياس هذا الهرمون له أهمية خاصة في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشنغ .

#### البول

إن جمع البول لمدة ٢٤ ساعة لمقاييس الاستيرويدات القشرية لا يخلو من المساوئ وعدم الدقة ، إلا أنه يعطي فكرة عامة عن النشاط القشري الكظري طوال اليوم وبه يمكن التغلب على الصعاب التي تواجهنا في تفسير معدلات البلازما المتقلبة .

الكورتيزول : كميات ضئيلة من الكورتيزول الطليق تظهر في البول ويمكن قياسها بسهولة .

الألدوستيرون : يمكن قياسه في البول مع اتباع كل الاحتياطات التي تتبع في قياس الدوستيرون البلازما (ما عدا استلقاء المريض على السرير) .

المجموعات الاستيرويديه : استعملت الأساليب القديمة في قياس



مجموعات من الستيرويدات خاصة الأوكستيرويدات - ١٧ (الكيتوستيرويدات - ١٧) والستيرويدات المؤكسجة - ١٧ (الستيرويدات الكيتوجينية - ١٧) التي تشمل الكورتيكويدات الهيدروكسية - ١٧) نادرا ما تستعمل هذه الاختبارات في الممارسات الروتينية ما عدا في اختبار ميتايرابون (أنظر بعده).

#### اختبارات التنبيه Stimulation tests

استعمال الهرمون موجه قشرة الكظر: هذا الاختبار يقيم استجابة قشرة الكظر للهرمون موجه قشرة الكظر. إن اختبار سيناكسن البسيط ملائم وفي الغرض وهو مناسب للاستعمال في العيادات الخارجية ولكن من الأفضل إجراؤه صباحا. تؤخذ عينات الدم قبل وبعد ثلاثين دقيقة من حقن ٢٥٠ ملليجرام من الكوساكترين المائي في العضل. ارتفاع معدل كورتيزول البلازما بما لا يقل عن ٢٠٠ نانومول في اللتر استجابة طبيعية.

إن كانت الوظيفة القشرية الكظرية ضعيفة لفترة طويلة كفصير النخامي الوخيم المزمن فإن الاستجابة لاختبار سيناكسن القصير قد تكون ضعيفة. في هذه الحالات من الأنسب اختبار الاستجابة لتنبيه مطول باختبار سيناكسن طويل المدى الذي اقترحت له صيغ عديدة. الاختبار المناسب هو إعطاء ١ ملليجرام من الكوساكترين الرباعي المدخر Tetracosactrin في العضل مرتين يوميا لمدة ثلاثة أيام. يقاس كورتيزول البلازما يوميا وفي نفس الوقت ويبدأ القياس مع بدء الحقن وينتهي في اليوم التالي للحقنة الأخيرة.

استعمال الكرب Stress: يختبر قدرة النخامي في إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر واستجابة قشرة الكظر. الاختبار المفضل في الوقت الحاضر هو خفض غلوكوكز الدم بعد حقن الأنسولين (أنظر فصل ٨).

استعمال الإحصار الاستقلابي Metabolic blockade: الميتايرابون يثبط الهيدروكسلاز بيتا - ١١ في قشرة الكظر. عند إعطاء العقار يضمنحل إنتاج الكورتيزول فينخفض معدله في البلازما، وينبه إطلاق الهرمون موجه قشرة



القطر فيزداد صنع الاسترويد القشري . على هذه الاسترويدات أن تتجاوز مسلك الكورتيزول ولكنها تظهر في البول . والاستجابة الطبيعية للميتايرابون هو زيادة الاسترويدات المؤكسجة ١٧-oxogenic steroids 17 في البول .

#### اختبارات الكبت : Suppression tests

هذه الاختبارات تحدد مدى استمرارية التحكم الفيزيولوجي في إنتاج الاسترويدات القشرية . جرت العادة أن يستعمل الديكساميثازون لأن فاعليته الفارقة تمكننا من إعطاء جرعة خفيفة الوزن ولا تؤثر في قياس الاسترويدات داخلية المنشأ endogenous steroids . في الحالات الطبيعية يكبت الديكساميثازون إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر فينخفض الإفراز القشري الكظري . هنالك اختباران يستعملان في الممارسات العامة :

الاختبار القصير: يقاس معدل الكورتيزول في البلازما حوالي الساعة التاسعة صباحاً في يومين متتاليين وبينهما وفي منتصف الليل يعطى المريض ١ مليجرام ديكساميثازون فمويًا . أما إذا زاد وزن المريض أكثر من ٢٠٪ من الوزن المثالي فيعطى ٢ مليجرام . في الشخص الطبيعي ينخفض معدل كورتيزول البلازما في القياس الثاني إلى النصف على الأقل أي إلى أقل من ٢٠٠ نانومول في اللتر .

الاختبار الطويل (اختبار ليدل Liddle test) : يقاس معدل كورتيزول البلازما الساعة التاسعة صباحاً كل يوم وكبدل لذلك يمكن قياس معدل الكورتيزول الطليق في البول .

البرنامج المتبع هو كالاتي :

اليوم الأول : اختبار ضابط control

اليوم الثاني : اختبار ضابط .

اليوم الثالث : ديكساميثازون ٠,٥ مليجرام فمويًا كل ٦ ساعات .

اليوم الرابع : ديكساميثازون ٠,٥ مليجرام فمويًا كل ٦ ساعات .



اليوم الخامس: دكساميثازون ٢,٠ مليجرام فمواً كل ٦ ساعات.

اليوم السادس: دكساميثازون ٢,٠ مليجرام فمواً كل ٦ ساعات.

في الإنسان الطبيعي ينخفض معدل كورتيزول البلازما انخفاضاً ملموساً بعد جرعتي الدكساميثازون. أما في المرضى الذين يعانون من متلازمة كوشنغ الناتجة عن فرط إنتاج هرمون موجه قشرة الكظر في النخامي لا نجد تأثيراً للجرعة الصغيرة. أما الجرعات العالية فتكبت إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر وينخفض معدل الكورتيزول. أما فرط إنتاج الاستيرويدات القشرية الناتج عن متلازمة الهرمون موجه قشرة الكظر المتبذ ectopic أو الناتج عن ورم كظري فلا يتأثر بجرعتي الدكساميثازون. إن معولية reliability اختبارات الوظائف القشرية الكظرية سيتم بحثها عندما تناقش تطبيقاتها.

المقادير الطبيعية التقريبية موضحة في الجدول ٩ - ٢.

جدول ٩ - ٢

المعدلات الطبيعية للاستيرويدات القشرية المختلفة

| الوحدة             | معدله الطبيعي                | الاستيرويد القشري       | المنبة           |
|--------------------|------------------------------|-------------------------|------------------|
| نانومول في اللتر   | الساعة ٩ صباحاً<br>٢٠٠ - ٧٠٠ | كورتيزول                | البلازما / المصل |
| نانومول في اللتر   | أقل من ٢٠٠                   | الدوستيرون*             | البلازما / المصل |
| بيكغرامول في اللتر | أقل من ٥٠٠                   | ديهيدروايبيandroستيرون  | البلازما / المصل |
| بيكغرامول في اللتر | ٣ - ٩                        | ١٧ ألفا هيدروكسي        | البلازما / المصل |
| نانومول في اللتر   | ١ - ٤                        | بروستيرون (ذكور)        |                  |
| نانومول في اللتر   | ١ - ٣                        | ٠ (اناث - ف)            |                  |
| نانومول في اللتر   | ٤٠ - ١٥                      | ٠ (اناث - ل)            |                  |
| بيكغرامول في اللتر | الساعة ٩ صباحاً<br>أقل من ٢٠ | الهرمون موجه قشرة الكظر | البلازما / المصل |
| نانومول في اللتر   | أقل من ٢٠                    | الكورتيزول الطليق       | البول            |
| نانومول في اللتر   | أقل من ٣٥                    | الدوستيرون (الكل)       | البول            |

\* أقرأ الاحتياطات في النص + (ف) الطور الجريبي Follicular Phase (ل) الطور الأصفر



## أمراض القشرة الكظرية

### Diseases of The Adrenal Cortex

#### متلازمة كوشنغ (Cushing's Syndrome)

سببها فرط إفراز الكورتيزول أو فرط تناول الكورتيكويدات السكرية المصنعة .

#### الملامح السريرية

الأعراض متغيرة ومتبدلة ولكنها تشمل زيادة الوزن والضعف الشاهي الثاني secondary amenorrhoea والعقم والضعف العضلي وتغيرات في ملامح الوجه وأعراض ارتفاع ضغط الدم والداء السكري . بالإضافة إلى ذلك قد يشكو المريض من الصداع والتكدم bruising والسطور striae والعد acne والشعرانية hirsutism . التغيرات العقلية مألوفة . أعراض متلازمة كوشنغ المزدهرة لافتة للنظر، يشكو المريض عادة من السمنة المتوسطة أو المفرطة ووجه مستدير ومحمر (وجه القمر moon face) . عضلاته واهية وتوزيع الدهن تحت الجلد شاذ فهو متمركز في الجنز نسبياً وضيئل في الأطراف ويتراكم الدهن في أعلى الشوكة الظهرية dorsal spine وفوق الترقوتين والجلد نحيل وسهل التكدم وتغزق الأغشية تحت الجلد يؤدي إلى ظهور السطور الحمراء الوردية عبر خطوط شد الجلد في جانبي البطن والندي والأفخاذ والأرداف والأورك وطيات الإبط axillary folds . ضغط الدم مرتفع وقد يؤدي إلى بعض المضاعفات . الصور الشعاعية قد تظهر تخلصاً في العظام وفي بعض المرضى تضخماً في السرج التركي . أحياناً قد لا تكون الملامح السريرية واضحة وجليّة فقد يكون توزيع الدهن طبيعياً وزيادة وزن الجسم طفيفة ولكن يجب أن نفكر ونأخذ في عين الاعتبار تشخيص متلازمة كوشنغ كلما وجدنا مريضاً يعاني من ارتفاع ضغط الدم والداء السكري والسمنة خاصة إذا تزاملت معها السطور والشعرانية بدون أو مع استرجال أو سمنة مصحوبة بذهان .



## المرضيات

لا توجد تغييرات نسيجية محددة غير التي نجدها في النخامي والكظر.  
التغييرات الغير محددة تشمل ضخامة القلب الناتج عن ارتفاع ضغط الدم  
وتخلخل العظام كما أن اختبار تحمل الغلوكوز قد يظهر منحني سكرياً.

## السيببات

يمكن التعرف على خمسة نماذج:

علاجي المنشأ **Iatrogenic**: وهو أكثر أشكال متلازمة كوشنغ شيوعاً. فكل  
الأشكال التلقائية نادرة. الأمر واضح عادة ولكن أحياناً قد يخفي المريض حقيقة  
تناوله لأستيرويدات إضافية.

داء كوشنغ **Cushing's disease**: يمثل الغالبية من المرضى الذين يعانون من  
متلازمة كوشنغ التلقائية ويحدث في عمر مبكر أو في منتصف العمر وهو أكثر  
حدوثاً في النساء منه في الرجال. بدايته متخاتلة على مدى أشهر أو سنوات. وقد  
تكون العلة الأساسية علة وراثية ولكن لم يبرهن ذلك. لاشك أن النخامي  
الأمامية متورطة وتفرز فائضاً من الهرمون موجه قشرة الكظر. نسيجياً قد تظهر في  
النخامي تجمعات بؤرية من القعدات basophils أو غدومة قعدية صغيرة ويظهر  
نكوص التحجب على الخلايا القعدية (تغييرات كروك) نتيجة لفرط القشرانيات  
السكرية. ومن النادر أن نجد ورماً كبيراً يؤدي إلى انتفاخ السرج كما نجد فرطاً  
في تنسج القشرة الكظرية بالجانين. أحياناً قد يحدث فرط عقدي وتصبح الغدة  
الكظرية شبه تلقائية semi-autonomous.

الورم الكظري: هو في العادة غدوم أحادي حميد ولا يستبعد وجود  
سرطانيات مفرزة للاستيرويدات القشرية كما أن نقاتلها قد تفرز الاستيرويدات  
أيضاً وقد نجد أوراماً بالجانين.

الهرمون موجه قشرة الكظر المتبذ **Ectopic ACTH**: من أبرز متلازمات  
إنتاج الهرمون المتبذ تلك التي يطلق فيها الهرمون موجه قشرة الكظر من أورام



خبيثة مصدرها غير هرموني أهمها السرطانة القصية ذات الخلايا الشوفانية Oat-cell bronchial carcinoma . لا تظهر الملامح المميزة لتلازمة كوشنغ في معظم هؤلاء المرضى وتتميز الصورة السريرية بالتطور السريع لمرض عضال يصحبه فقدان الوزن والوذمة والتصبغ ونقص البوتاسيوم.

**الكحولية Alcoholism :** قد تسبب متلازمة عابرة يتعذر تمييزها من داء كوشنغ.

**التشخيص**

التشخيص المبدي لتلازمة كوشنغ يعتمد على وجود فرط في إفراز الكورتيزول . إن تفسير نتائج الاختبارات التي وردت أعلاه ليست بالبساطة التي ندعيها بعض الأحيان . إن المدى الطبيعي لهذه الاختبارات واسع ومتغير مع الظروف والأحوال .

إن كورتيزول البلازما هو خير اختبار للتقصي ولكن ارتفاعاً طفيفاً في معدلات كورتيزول البلازما قد يصاحب السمنة والكرب . كما أن معدلات كورتيزول البلازما الصباحية قد تكون طبيعية في متلازمة كوشنغ ولكن النظم النهاري يختفي وهذه علامة مفيدة ولكنها ليست قاطعة لأننا قد نلاحظها في مريض بدين يتناول غذاء يحتوي على كمية ضئيلة من الكالوريات . عدم كبت إفراز الكورتيزول بتناول جرعة من الدكساميثازون منتصف الليل قد يساعد في التشخيص . أما الكورتيزول الطليق في البول فهو اختبار أفضل لأنه يزودنا بمؤشر تقريبي عن سرعة إنتاج الكورتيزول وقد نحتاج إلى مراقبة متكررة لمعدلات الاسترويد . وجود التخلخل العظمي وانحسار في تحمل الغلوكوز قد تساعد في التشخيص .

**التشخيص السببي Aetiological diagnosis**

عند التأكد من وجود فرط في الكورتيزول يصبح تشخيص السبب ضرورياً لاعطاء العلاج السليم . إن معدل الهرمون موجه قشرة الكظر في البلازما منخفض في حالة الورم الكظري ومرتفع في داء كوشنغ ومرتفع جداً في متلازمة



المهرون موجه قشرة الكظر المتنبذ. ربما يكون هذا هو أفضل اختبار منفرد. إن وجود قلاء نقص البوتاسيوم hypokalaemic alkalosis يشير إلى الإنتاج المتنبذ للمهرون موجه قشرة الكظر. الاختبار الكيبي الطويل بالدكساميثازون يمكن أن يعمل عليه للتمييز بين الورم الكظري وداء كوشنغ كما قد يكون الميثايرابون مفيداً أيضاً إلا أن كل الاختبارات قد تفشل أحياناً. وجود سرطانة في الرئة مثلاً قد يحسم الموضوع. سيتم بحث اختبارات الكظر المباشرة فيما بعد.

### العلاج

يجب إزالة الورم ولكن نتيجة لضمور الكظر الأخرى يصبح الاستبدال الهرموني بالاستيرويد القشري ضرورياً لعدة أشهر ثم يتم سحبه تدريجياً حتى تعود الوظيفة الكظرية إلى طبيعتها. ورم النخامي الواضح يجب علاجه إما بالإشعاع الخارجي أو زرع الإبر المشعة أو إزالة النخامي من خلال الوتد trans-sphenoidal. أما علاج داء كوشنغ الغير مصحوب بورم ظاهر مازال مثيراً للجدل. الاستئصال الجراحي للكظر قد يؤدي إلى بعض النفع المؤقت أما الاستئصال الكامل فهو العلاج الناجع المؤكد ولكن العملية الجراحية لا تخلو من المخاطر كما أن الصدمة والانتان وتأخر الشام الجرح قد تكون عسيرة على المريض. ففي هذه الحالة يصبح الاستبدال الدائم للاستيرويد القشري هاماً وضرورياً. ومن المضاعفات الأجلة متلازمة نلسون وسببها ورم النخامي المتزايد مع تصبغ شديد في الجلد بعد سنوات من إزالة الكظر وهنا يفترض أن تكون العلة التي أدت إلى داء كوشنغ هي نمو مستمر لغدوم نخامي.

العلاج البديل هو تدمير النخامي بعدة طرق (انظر فصل ٨). الشفاء الكامل في هذه الحالة غير مؤكد لكن العلاج في حد ذاته مأمون ويزيل مخاطر الإصابة بمتلازمة نلسون.

### العلاج الطبي

هنالك ثلاثة عقاقير متوفرة حالياً تكبت افراز الكورتيزول وهي الميثايرابون



والأمينوغلوبوليناتيميد والتريلوستان ويمكن استعمالها للتحكم في متلازمة كوشنغ (فتحد من مخاطر العملية الجراحية) قبل البدء في العلاج الجندري أو كبديل له إذا أصبح مثل هذا العلاج مستحيلاً.

#### الإنذار

إذا لم تتم معالجة متلازمة كوشنغ يموت المريض بعد بضع سنوات من علة قلبية وعائية أو من الانتان ولكن بعد العلاج الجندري يصبح المستقبل زاهراً إن لم يصب المريض بعلة قلبية وعائية دائمة.

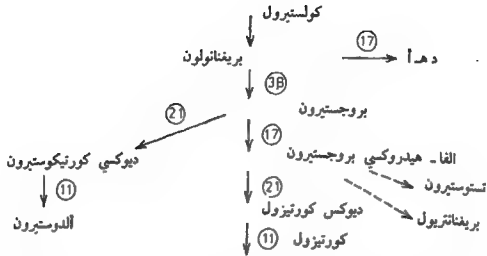
إن العلاج الاستبدالي الدائم لا يخلو من المخاطر في أوقات الكسب مما يستدعي عناية خاصة. السرطانات الكظرية وغيرها تفتك بالمريض سريعاً إما من الدنف Cachexia أو النقائل metastases أو الاثنين معاً.

### فرط التنسج الكظري الولادي المتلازمة الكظرية التناسلية

#### Adreno-genital Syndromes

من أسباب هذه الاضطرابات الغير مألوفة عوز جيني كامل أو جزئي لواحد أو أكثر من الأنزيمات الضرورية لصنع الاستيرويدات ويورث هذا العوز بالإرث الصبغي الجسدي الصاغر autosomal recessive. التأثير الأساسي يقع على الكظر ولكن في بعض الأحيان ربما يتأثر الغند gonads كذلك. وقد وردت أنواع عديدة سنذكر هنا فقط الأنواع المألوفة والمعروفة جيداً. الشكل ٩ - ٣ يوضح الأنزيمات المتعلقة بذلك.





شكل ٩-٣

شكل موجز لإنتاج الستيرويدات. الأرقام داخل الدوائر تشير إلى الأنزيمات المتورطة (انظر النص). المسالك الموضحة بالخطوط المتقطعة صغيرة كما في الأحوال الطبيعية ولكنها تزدها مع عوز أنزيمات ج-٢١ أوج-١١.

### الملاحق السريرية

تفاوت تفاوتاً كبيراً وهذا التفاوت مرهون بحدة وموضع العيب الأنزيمي والتغيرات التي تحدث تنجم من عوز الكورتيزول والألدوستيرون وفرط القشريات المعدنية والأندروجين. أن نقص الكورتيزول ينبه إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر الذي يؤدي إلى فرط التنسج القشري لذا أطلق عليه «فرط التنسج القشري الولادي» congenital adrenal hyperplasia وفرط إنتاج الستيرويدات. نسبة لنقص الأنزيمات تنحرف الستيرويدات في مسالك أخرى ثانوية تؤدي إلى أعطاء غير طبيعية في إنتاج الستيرويدات. جميع المرضى يحتفظون بنمط جنسي طبيعي ذكرى أو أنثوي مصحوب بتمايز طبيعي للقند والأعضاء التناسلية الداخلية ولكن الخصائص الجنسية الأخرى متقبلة.

لهذه الحالة أربعة نماذج رئيسية:

- ١ - وليد مؤنث مع أعضاء تناسلية خارجية غامضة (خنوثة كاذبة مؤنثة female pseudo-hermaphroditism).



٢ - مرض عضال في الولدان من كلا الجنسين مع حالة فقدان الأملاح أو ارتفاع ضغط الدم.

٣ - استرجال مبكر في الفتيان مع خصيتين صغيرتين واسترجال في الفتيات.

٤ - ضهى أولي مع استرجال الفتيات الأكبر سناً.

#### المرضيات

العيوب الأساسية التي تم التعرف عليها هي :

عوز الهيدروكسلاز ج - ٢٠ C-20 hydroxylase deficiency : هذا هو أكثر الأنواع حدة والعيب يكمن في المراحل المبكرة لتصنيع الاسترويد. ويتأثر القند كذلك فيؤدي إلى نقص في صنع الهرمون الجنسي. نتيجة لذلك يفتقر الرضع الذكور داخل الرحم إلى التستوستيرون وتتخذ أعضاؤهم التناسلية الشكل الأنثوي لذا يظهرون عند الولادة وكأنهم إناث.

الغدة الكظرية مكتظة بالكوليستيرول لذا الاسم البديل «فرط التنسج الكظري الشحائي». مع هذه العيوب الكيميائية الصارمة ليس مستغرباً أن تعجل هذه الحالة بوفاة المريض.

عوز الديهيدروجناز ج - ٣ C-3 B dehydrogenase deficiency : هذا العيب يؤثر على القند فيؤدي إلى عوز في الكروتيزول والألدوستيرون والتستوستيرون وزيادة في الدييدروايباندرستيرون DHA لذا نجد الأعضاء التناسلية غامضة في كلا الجنسين.

عوز الهيدروكسلاز ج - ١٧ C-17 a hydroxylase deficiency : هذا العيب أيضاً يؤثر على القند. هنالك عوز في الكورتيزول وزيادة في الكورتيكوستيرون الذي يؤدي إلى احتباس الأملاح وارتفاع ضغط الدم. فالإناث يحتفظن بأعضاء تناسلية طبيعية ولكنهن لا يحضن أما الذكور فيعانون من خنونة كاذبة.

عوز الهيدروكسلاز ج - ٢١ C-21 hydroxylase deficiency : هذا أكثر



الأنواع حدوثاً وهو يؤدي إلى عوز في الكورتيزول وزيادة في البريغناستيرون والأندروجينات. في الحالات الحادة (الغير مألوفة) نجد حالة من فقدان الأملاح بعد الولادة التي قد تكون مميتة. للذكور من الولدان أعضاء تناسلية خارجية طبيعية ولكن الإناث منهم مسترجلات نوعاً ما. أما في الأنواع الأقل حدة فإن فقدان الأملاح غير واضح ولكن فرط الأندروجين يسبب تغيرات في سن الطفولة. وتظهر علامات البلوغ المبكر عند الذكور بدون نمو في الخصيتين وقد يتضخم البظر في الإناث وينمو الشعر العاني والإبطي مبكراً ولكن الثدي يبقى صغيراً ولا يستهل الحيض ولكن فيما بعد قد يظهر النمط الشعري الذكري.

عوز الهيدروكسلاز ج - ١١ بيتا C-11 B hydroxylase deficiency : هذا العيب يؤثر على الخطوات النهائية لتصنيع الكورتيزول والألدوستيرون. إن حدة هذا العيب متقلبة وربما يكون معدل الكورتيزول طبيعياً إلا أن معدلات الأندروجين والديوكسي كورتيكوستيرون ترتفع فتؤدي إلى الاسترجال وارتفاع ضغط الدم.

#### التشخيص

هنالك مشكلة أساسية في الوصول إلى التشخيص السليم في الولدان. مدى استرجال الأعضاء التناسلية الخارجية في الإناث يتراوح بين تضخم بظري إلى التحام كامل للأشعار labia ومبال تحتاني واضح hypospadias.

إن التشخيص الكيميحيوي لا يعول عليه في الثانية وأربعين ساعة الأولى من عمر الوليد. لذا قد يكون قياس الهيدروكسي بروجستيرون ١٧ ألفاً في البلازما أفضل اختبار في الوقت الحاضر. في بعض الأحوال قد يكون ضرورياً إجراء بعض الاختبارات الكيميائية الخاصة لتحديد العيب الأنزيمي الحقيقي. يجب أن نميز بين الخنثوة الحقيقية والخنثوة الكاذبة ولن يتحقق ذلك إلا بإجراء تحليل صبغوي chromosomal analysis.

أما في الأطفال كبار السن فيجب التمييز بين البلوغ المبكر الحقيقي والأورام الاسترجالية في كل من المبيض والكظر.



## العلاج

في الحالات المصحوبة بفقدان الأملاح يجب البدء في العلاج فوراً بالاستيرويدات القشرية والمحلول الملحي لاتخاذ حياة المريض . وفيما بعد يواصل العلاج بالميدروكورتيزون أو البردنيستيرون الذي يكبت فرط إفراز الأندروجين فيتيح للبلوغ الطبيعي والوظائف القشرية أن تبرز . من الأفضل في بعض الأحيان أن يعطى القدر الأكبر من جرعة الاستيرويد القشري مساء لتحفز الكبت الأقصى للهرمون موجه قشرة الكظر . يجب مواصلة العلاج في الإناث إلى أجل غير مسمى لمنع الاسترجال ولكن هل نحتاج إلى العلاج طويل المدى في الذكور؟ هذا سؤال تصعب الإجابة عليه الآن . ربما تكون جراحة الربأ plastic surgery للأعضاء التناسلية الخارجية ضرورية في بعض الحالات .

## الانذار

إن الاستجابة للعلاج جيدة وتبقى الخصوبة طبيعية إلا في الحالات العسيرة . إن المرضى معرضون لخطر الاستجابة الغير وافية عندما تواجههم الكروب فيصبح تناول المزيد من الاستيرويدات القشرية ضرورياً ولكن متوسط العمر المرتقب قد يكون طبيعياً .

## فرط الألدوستيرونية

### Hyperaldosteronism

الألدوستيرونية الأولية Primary aldosteronism (متلازمة كون Conn's Syndrome): هذه المتلازمة كثيرة الحدوث في النساء في منتصف العمر . سببها فرط الألدوستيرونيون الاستقلالي autonomous . من أهم أعراضها ارتفاع ضغط الدم الأسامي الحميد نسبياً والشكوى المفرطة من الصداع . من الملامح الأخرى الهامة التي تكوأكب هذه المتلازمة نقص البوتاسيمية hypokalaemia ( أقل من ٣,٥ مليمول في اللتر) مع عدم وجود سبب واضح له مثل تناول المدرات أو القيء .



يعاني المريض في بعض الأحيان من أعراض تأثير نقص البوتاسيوم على الكلية والجهاز العصبي العضلي مسبباً البوال والبرال الليلي والمذل parasthesia وضعف العضلات المصحوب بقصور المنعكسات العارض أو الشلل.

السيبات: بين نصف إلى ثلاثة أرباع المرضى مصابون بغلوم كظري واحد صغير ذي المقطع الأصفر المميز أما باقي المرضى فيعانون من فرط التنسج القشري الكظري إما عقيدي مجهري أو عقيدي ضخمة وأسباب هذه الملامح المرضية إما ارتفاع ضغط الدم أو نقص البوتاسيمية.

التشخيص: نقص البوتاسيمية الغير محرشة هي من أبرز الملامح على الإطلاق. أما متلازمة كون المصحوبة ببوتاسيمية طبيعية نادرة جداً. يثبت التشخيص بوجود معدلات الألدوستيرون العالية الغير ملائمة تحت ظروف محددة (انظر تقييم الوظيفة القشرية الكظرية ص ٢١٦) مع انخفاض الرينين في البلازما. في الوقت الحاضر لا يمكن التمييز بين الغلوم وفرط التنسج بشكل قاطع بالرغم من محاولة أساليب متنوعة. المشكلة الأساسية هي التمييز بين هذا الداء النادر وارتفاع ضغط الدم الأساسي المألوف. المرشد الوحيد في الوقت الحاضر هو نقصي معدلات البوتاسيوم في الدم.

العلاج: الأسبرونولكتون ضاد الألدستيرون يزيل كل ملامح الألدوستيرونية ويمكن استخدامه كاختبار تشخيصي وفي التحضير للعملية الجراحية وكعلاج طويل المدى إذا رفض المريض العملية الجراحية أو إذا كانت هنالك موانع لاجراء العملية ولكن يجب إزالة أي غلوم إذا وجد.

#### الألدوستيرونية الثانية Secondary aldosteronism

تحدث نتيجة لأي من الظروف العديدة التي تؤدي إلى تنبيه مستمر لافراز الرينين خاصة هبوط القلب الاحتقاني وتشمع الكبد والكلاء nephrosis. الملامح السريرية والعلاج هي نفس ملامح وعلاج الألدوستيرونية الأولية ولا تحتاج إلى قياس الألدوستيرون إلا نادراً. الألدوستيرونية الثانوية تحدث أيضاً في بعض



الحالات النادرة التي تؤدي إلى زيادة أولية في إفراز الرينين . أسبابها فرط تنسج الخلايا المجاورة للكبيبة juxtaglomerular في الكلية (متلازمة بارتر Barter's Syndrome) أو ورم ينشأ في الخلايا ذاتها .

### الأورام الكظرية

بالإضافة إلى الأورام الكظرية التي سبق ذكرها فيما يتعلق بمتلازمات كوشنغ هنالك أورام أخرى قد تفرز الأندروجينات مسببة الاسترجال عند الإناث وقد تفرز الأيستروجينات مسببة الاستثناث عند الذكور وعودة النزف الرحمي للإناث بعد الإياس .

التوضيح Localization : معظم هذه الأورام صغيرة وموضعها عميق داخل الكظر مما يجعل تحديده عسيراً . قد أحرزت بعض النجاحات باستعمال وسائل تفرس النظائر ، كما أن التصوير المقطعي المحوسب computerised tomography قد يساعد في ذلك .

### القصور القشري الكظري

#### Adrenocortical Insufficiency

هذا الداء النادر نسبياً قد يكون حاداً أو مزمناً ، أولياً أو ثانوياً .

#### القصور القشري الكظري الحاد (النوبة الكظرية Adrenal Crisis)

سببه عوز مفاجيء كامل أو نسبي في الكورتيزول المرتبط بداء أو كرب عارض . الملامح السريرية هي ملامح الداء المستبطن مصحوبة بتدهور عام وربما بصداع وغثيان وقيء وإسهال وانخفاض ضغط الدم الذي يؤدي إلى الصدمة والموت . قد يحدث التلف الكظري نتيجة لذيضان جرثومي bacterial toxins سببه خمج وخيم . في حالات الانتان الدموي septisaemia خاصة المكورى السحائي meningococcal قد نجد نزفاً كظرياً بالجانبين مع نزف متعدد في أجزاء الجسم الأخرى وبوجه الخصوص في الجلد (متلازمة وترهاوس - فريدريكسون) . قد يحدث النزف الكظري الجسيم في الولدان خاصة بعد إصابات الولادة birth



trauma . أي كرب إضافي حتى ولو كان خمجاً خفيفاً قد يؤدي إلى القصور الكظري الحاد في مريض انخفضت استجابة الكظرية فيه إما لتلف كظري مسبق مهما كان نوعه أو لقصور في استجابة الهرمون موجه قشرة الكظر نتيجة لتلف نخامي أو المعالجة بالاستيرويد القشري (انظر صفحة ٢٣٥). وبما أن العلاج بالاستيرويدات القشرية والهرمون موجه قشرة الكظر منتشر انتشاراً واسعاً هذه الأيام أصبح السبب الثاني هو السبب المألوف للقصور.

التشخيص: نسبة لأن مثل هذه الحالات خطيرة وملحة يجب التوصل إلى التشخيص على أسس إكلينيكية لبدء العلاج فوراً. ويفضل اتباع البرنامج التالي لتثبيت التشخيص لأنه يساعد في العلاج مستقبلاً.

العلاج: أخذ الدم لمقايسة الكورتيزول. والبدء في تسريب لتر واحد من المحلول الملحي بالوريد كل ساعة، ولكل لتر يضاف:

٤ مليجرام فوسفات صوديوم الديكساميثازون

٢٥٠ ميكروجرام كوزاكترين رباعي مائي

وبعد ساعة أخرى يؤخذ الدم مرة أخرى لمقايسة الكورتيزول. هذا الأسلوب يحقق العلاج الناجع بينما مقايسة الكورتيزول تثبت التشخيص الإكلينيكي وتقيم الاستجابة الكظرية. خلال الساعات التالية يجب أن يشمل العلاج محلولاً ملحياً إضافياً واستيرويد قشري حسب مقتضيات الحال بالإضافة إلى الغلوكوكوز وعلاج أي مسببات أخرى. الخيار البديل هو إعطاء الهيدروكورتيزون في الوريد مع المحلول الملحي ولكن هذا الأسلوب من المعالجة يحول دون إجراء الفحوصات والاختبارات المتزامنة. العلاج طويل المدى يعتمد على الظروف والتقييم اللاحق.

القصور القشري الكظري الأولي المزمن

Primary Chronic Adrenocortical Insufficiency

(داء أديسون Addison's Disease)

الملاصق السريرية: الصورة التي يمثل بها هذا الداء متغيرة وتعتمد على



سرعة ودرجة التخريب الكظري . يبدأ المرض عادة في منتصف العمر في كلا الجنسين ويتطور المرض تدريجياً على مدى أشهر أو سنين بأعراض غير محددة مثل الإنهاك والضعف والفهم anorexia وفقدان الوزن كما يشكو المريض من القيء وآلام البطن وأعراض نقص سكر الدم وانخفاض ضغط الدم الوضعي Postural hypotension . وقد يبدأ المرض بنوبة كظرية من كرب مفاجيء . الاكتئاب والذهان مألوفة في هذا المرض .

عند الفحص نجد المريض نحيلاً واهن القوى ويعاني من انخفاض ضغط الدم . من أبرز الملامح الصباغ الناتج عن زيادة الميلانين ويؤثر الصباغ على البشرة عامة مع زيادة في الصباغ في الندبة scar الحدية والمناطق التي تتعرض للضغط تحت الأحزمة والأشرطة وفي طيات راحة اليد وهالة الثدي areola والعجان perineum والمناطق المعرضة لأشعة الشمس وقد يظهر النمش الداكن وأحياناً البهق vitiligo وقد نجد بقعا من الصباغ الرمادي في الأغشية المخاطية في الحدود واللثة والشفاه . هذا الصباغ الغموي قد يرى في الأشخاص الطبيعيين ذي البشرة السوداء . كما يلاحظ أن الشعر الإبطي متفرق ومتناثر خاصة عند النساء نتيجة لفقدان مساندة الأندروجينات الكظرية له . نسبة عالية من المرضى الذين يعانون من داء أديسون يعانون أيضاً من اضطرابات مناعية ذاتية مثل الأيباس المبكر وداء السكري وفقر الدم الوبيل والقصور الدرقي . يطلق على ارتباط القصور الكظري مع القصور الدرقي اسم متلازمة شميت Schmidt's Syndrome .

المرضيات : سبب هذا الداء هو عوز اللاستيرويدات القشرية ولكن أهمية نقص الكورتيكويدات السكرية والمعدنية في أحداث الأعراض غير مؤكدة . إن عوز الألدوستيرون يؤدي إلى فقدان الصوديوم واحتباس البوتاسيوم ، ويميل غلوكوز الدم إلى الانخفاض .

السبب في هذا الداء غامض أو قد يكون تدرنيا tuberculous فالسبب الغامض قد يكون نتيجة مناعة ذاتية وذلك لوجود الأضداد الذاتية كما أن تنسج



الغدة الكظرية يذكر بالتهاب الدرقية المناعي الذاتي. ويزداد انتشار المستضد HLA-B8 antigen A. وفي الأحوال النادرة قد يكون السبب في تدمير الغدة الكظرية هو ورم ثانوي أو حبيبومات granulomas. سبب الصباغ هو فرط إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر الناتج عن انخفاض معدلات كورتيزول البلازما.

التشخيص: يعتمد على إظهار عدم استجابة الكورتيكويدات الكظرية للمهرمون موجه قشرة الكظر (أنظر قبله). ربما يكون معدل كورتيزول البلازما منخفضا وقد يزول النظم النهاري. ولكن قد تحدث النوبة الكظرية مع معدلات الاستيرويد القاعدية الطبيعية وعدم الاستجابة للكربوب لذا فإن المعدلات الطبيعية لا تستبعد التشخيص. ارتفاع معدلات الهرمون موجه قشرة الكظر في البلازما يثبت التشخيص ويؤكد. الصورة المثالية النموذجية هي انخفاض معدلات الصوديوم والغلوكون في البلازما مع ارتفاع معدلات البوتاسيوم ولكن قد تكون المتغيرات طفيفة ولا يعول كثيرا على معدلات كهالز البلازما للوصول إلى التشخيص. فاحتمال وجود معدلات صوديوم البلازما المنخفضة انخفاضا ملموسا (١١٠ مليمول في اللتر) في حالات إفراز الهرمون المضاد الابلاله الغير ملائمة أكثر من وجودها في داء أديسون. وقد يحدث فرط الكلسية. أن التكلس الكظري الذي يظهر في الصور الشعاعية يشير إلى الدرن.

العلاج: العلاج الأساسي هو الهيدروكورتيزون. إعطاء جرعة مبدئية عالية قد يكون مفيدا ولكن الجرعة المناسبة على المدى البعيد هي حوالي ٢٠ مليجرام صباحا و ١٠ مليجرام مساء فمويا لضمان إعادة النظم الطبيعي لكورتيزول البلازما وقد يكون من الأنسب إضافة قليل من الكورتيكويد المعدني كالفلودروكورتيزون بمقدار ١٠٠ ميكروجرام كل صباح كما أن تعديل الجراعات قد يكون ضروريا لضمان تمتع المريض بصحة طيبة وبقاء ضغط الدم والوزن طبيعيين بدون وذمة.

من الضروري التأكيد على المريض أن العجز الذي يعاني منه عجز مستديم



وأن العلاج المستمر لا بد منه بصرف النظر عن الظروف الأخرى المحيطة به والعقاقير التي يتعاطاها مع زيادة جرعة الاستيرويدات القشرية في حالات الكرب ويجب على المريض أن يحمل معه بطاقة «الاسترويد» في كل الأوقات.

### قصور القشرة الكظرية الثانوي

#### Secondary Adrenocortical Insufficiency

في شكله المزمن هو جزء من متلازمة قصور النخامي الأمامية. قد تبقى الاستجابة للهرمون موجه قشرة الكظر طبيعية ولكنها بطيئة نتيجة للضمور الكظري.

أما الشكل الحاد فيحدث عندما تضعف الاستجابة للكروب في حالات مرضى النخامي وبعد العلاج بالاستيرويدات القشرية (انظر بعده).

### العلاج بالاستيرويدات القشرية والهرمون موجه قشرة الكظر<sup>١</sup>

#### Treatment With Corticosteroids and ACTH

من الضروري التمييز بين العلاج الاستبدالي لتصحيح العوز والعلاج المكثف الذي يستخدم الخصائص الدوائية للاستيرويدات القشرية.

#### الاستبدالي Replacement

نظريا يمكن إعطاء الهرمون موجه قشرة الكظر لمرضى قصور النخامي للحفاظ على الوظائف الكظرية ولكن أسلوب الحقن أسلوب مزعج وغير ملائم لذا يتبع الأسلوب الاستبدالي الفموي بالاستيرويدات القشرية لحالات العوز الكظري الأولي والثانوي. ويفضل استعمال الهيدروكورتيزون لأنه الاسترويد الطبيعي ولكن استيتات الكورتيزون تفي بالغرض بارغم من حتمية نزاع الاستيتات منه ثم تحويله إلى كورتيزول في الكبد. أما فيما يختص بالقصور الكظري القشري المزمن فقد تمت الإشارة إليه سالفاً (انظر صفحة ٢٣١). في حالات قصور النخامي يمكن اتباع نفس المبدأ الخاص بالهيدروكورتيزون دون



الحاجة إلى إضافة الكورتيكويد المعدني. ليست هنالك آثار جانبية للعلاج الاستبدالي بالاستيرويدات القشرية والمخاطرة الوحيدة هي فقدان الاستجابة للكروب نتيجة للداء الأسامي.

#### الدوائي Pharmacological

تطبيقات هذا الأسلوب من العلاج كثيرة ومتعددة لا مجال لبحثها هنا. من أهم مقومات هذا الأسلوب هو تعديل الجرعات حسباً تقتضيه الظروف. المعالجة بالهرمون موجه قشرة الكظر طبيعياً كان أم اصطناعياً تأتي فاعليتها نتيجة لزيادة إفراز الاستيرويدات القشرية التي تحتوي على ٥٠٪ كورتيزول و ٥٠٪ ديهيدرواياندرستيرون DHA ولا يوجد دليل قاطع أن للأخير أي فوائد مميزة بينما قد يسبب الكورتيزول بعض المشاكل لتأثيره الكظري المعدني. إن الاستجابة الكظرية للهرمون موجه قشرة الكظر متغيرة لدرجة يصعب معها التنبؤ بمقدار الجرعة المناسبة بالإضافة إلى أنه يجب حقن العقار. بالرغم من هذه المصوبات ما زال بعض الأطباء ينصحون بالعلاج بالهرمون موجه قشرة الكظر لبعض الحالات التي تشمل الربو الشبائي juvenile asthma والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis وشلل بيل Bell's Palsy والتصلب المتعدد الحاد acute multiple sclerosis. باستثناء نمو أفضل أثناء معالجة الربو الشبائي لا يوجد دليل مقنع أن الهرمون موجه قشرة الكظر يفوق الاستيرويدات القشرية في العلاج. إلا أن كثيراً من الملامح التي سبق ذكرها تجعل المقارنة الإكلينيكية الدقيقة مستحيلة لذا هنالك مجال للآراء المغايرة. حقا إن المعالجة بالهرمون موجه قشرة الكظر لا تمنع الآثار الجانبية للاستيرويدات القشرية ولا تمنع كبت المحور الوطاني النخامي الكظري القشري (HPAC) hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis (أنظر بعده).

#### مضاعفات المعالجة بالاستيرويدات القشرية

#### Complications of Corticosteroid Therapy

تناول جرعات كبيرة من الاستيرويدات لبضعة أيام لا ضرر منه ولكن



العلاج الطويل الذي يدوم أكثر من أسبوعين أو ثلاثة يحمل بين طياته أخطارا جسيمة تنبئنا عن استعمالها بدون مبرر واضح وجلي وفي هذه الحالات يوصى بأقل جرعة ممكنة تحقق الفائدة المرجوة.

معظم الصعوبات تنجم من الكورتيكويدات المجموعية ولكن قد تحدث بعض المشاكل الموضعية في البشرة من استعمال كريم الكورتيكوستيرويدات بالرغم من فوائدها المعروفة. إن استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية المفرط قد يصحبه امتصاص كاف يكبت المحور الوطائي النخامي الكظري القشري.

هناك ثلاثة أنواع من المضاعفات:

التأثير المباشر للاستيرويد القشري: يؤدي إلى السمنة المميزة والسطور ووجه القمر. البشرة رقيقة وتتكدم بسهولة. وقد يحدث نخر عظمي طاهر aseptic necrosis of bone ولكن أهم من ذلك التعجل بتخلخل العظام الذي يؤدي إلى الوهط الفقاري vertebral collapse والكسور المرضية pathological fractures وقد يظهر الداء السكري الخفي أو قد يصعب التحكم فيه. تناول الهرمون موجه قشرة الكظر أو اخيدروكورتيزون قد يؤدي إلى احتباس الصوديوم والوذمة وارتفاع ضغط الدم والدهان.

استجابة النسيج المتغيرة Altered tissue response: التأثير مضاد الالتهاب يخفض مقاومة النسيج مما قد يؤدي إلى تنشيط الدرن ويأتي الخمج المقيح Pyogenic infections أن يتمركز فيقود إلى الانتان الدموي septisaemia. وقد تحجب الملامح السريرية للانتان بغياب الحمى والخمج كما قد يحجب التهاب الصفاق peritonitis أيضا. أما الالتهابات الفيروسية وانفصارية فيزداد تكرارها وحدتها.

كبت الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري HPAC system: بعد وقت وجيز من العلاج بالاستيرويدات القشرية بجرعات أعلى من الجرعات الفيزيولوجية يكبت إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر فيؤدي إلى الضمور الكظري القشري. وتزول استجابة الوطاء والنخامي وقشرة الكظر للكروب والضغط.



إن العلاج بالهرمون موجه قشرة الكظر يؤدي إلى تضخم الكظر لا لضموره ولكنه وبفس الدرجة يكبت إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر لذا فإن كلا العلاجين يمنع استجابة الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري للكروب والضغط وإن سحبها ربما يسبب الصدمة الكظرية . عند إيقاف العلاج قد تستغرق عودة وظيفة الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري شهوفا عديدة .

#### الحطة Precautions

يمكن تخفيف الأخطار ولكن لا يمكن إزالتها تماماً . إن استعمال الاستيرويدات الكظرية المصنعة مع قليل من النشاط القشري المعدني بقي من احتباس الصوديوم والوذمة وارتفاع ضغط الدم . ويمكن تفادي المضاعفات بإعطاء المريض جرعات تقل عن ١٠ مليجرامات من الريدنوزولون أو ما يعادله يومياً .

يمكن مواجهة أخطار الكروب والضغط في المرضى الذين يتعاطون الاستيرويدات القشرية أو الهرمون موجه قشرة الكظر بإعطائهم كميات كافية من الاستيرويد القشري لمحاكاة الاستجابة الطبيعية . فإذا كانت جرعة الريدنوزولون ٢٠ مليجراماً يومياً من المناسب مضاعفتها بمجرد الإصابة بعلة شديدة ثم العودة إلى الجرعة السابقة على مدى فترة تمتد إلى عدة أيام يحددها تطور حالة المريض . أثناء العمليات الجراحية الكبرى يعطى المريض ١٠٠ مليجرام من اخيدروكورتيزون في لتر واحد من المحلول الملحي كل ٢٤ ساعة وقليلاً ما يحتاج المريض إلى جرعات أكبر (بالرغم من أنها تعطى كثيراً) وفيما بعد يحتاج المريض إلى جرعة أكبر من الاستيرويد القشري العادي فموياً لعدة أيام فقط . ويجب زيادة الجرعات الإضافية لتواكب حدة الكروب والضغط . أما إذا كانت جرعة الاستيرويد القشري السائفة عالية فمن غير المحتمل أن يحتاج المريض إلى جرعات إضافية .

لا ندرى حتى الآن ما هي فترة العلاج بالاستيرويدات القشرية أو بالهرمون موجه قشرة الكظر التي تؤدي إلى فقدان الاستجابة للكروب مما يسبب بعض



المخاطر أثناء سحب العلاج وكمرشد عام يمكن القول أنه لا ضرر من استمرار العلاج لمدة لا تزيد عن أسبوعين ويمكن سحبه على مدى ٤٨ ساعة . أما فترات العلاج الطويلة فيفترض أنها تكبت الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري لذا يجب سحب العلاج تدريجياً وببطء .

الريجيم الذي يتبع في مثل هذه الحالات يعتمد على طبيعة وحدة الداء المستبطن وعلى الجرعة وفترة العلاج كما أن انتكاس المرض قد يعوق الرجيم فإذا سحب العلاج بتغيرات كبيرة في الجرعة فإن كل تغير قد يسبب بعض الأعراض مثل الحمول العام والإعياء . ربما يكون السبب في ذلك هو سحب الآثار السمية للاستيرويدات القشرية euphoric . كما أن سحب الجرعات البصغرية بسرعة عالية قد يؤدي إلى ما يسمى «متلازمة التباطؤ المترع» الimp rag syndrome التي تشمل على الغثيان والإعياء والأوجاع والآلام . تناول كميات إضافية من الاستيرويدات القشرية تعجل بتفريغ الأعراض بسرعة ويمكن تخفيض جرعة الريدنوزولون اليومية بمقدار ٥ مليجرامات كل أسبوعين حتى تصل إلى ١٠ مليجرام ثم تخفض بنسبة مليجرام واحد كل أسبوع أو أسبوعين حتى تتوقف تماماً . فالأقراص التي تحتوي على مليجرام واحد من الريدنوزولون مفيدة في مثل هذه الحالات . يجب تعديل هذا الريجيم من وقت لآخر ويمكن تقليصه إذا استمر العلاج لمدة أشهر فقط . فإذا استمر العلاج لسنوات طويلة يمكن إجراء التغيرات بسرعة بطيئة ولكن ربما لا توجد فترة محددة من العلاج يصبح سحبه بعدها مستحيلاً . يمكن الاستفادة من قياس معدلات كورتيزول البلازما كمؤشر للشفاء . ليس من المؤكد جدوى تحديد وقت معين أثناء اليوم لتناول الجرعات ولا داعي لتناول الهرمون موجه قشرية الكظر .

هنالك مشكلة رئيسية لدى المرضى الذين عولجوا بالاستيرويدات القشرية أو بالهرمون موجه قشرة الكظر في الماضي وليس الآن . ربما تكون معدلات الكورتيزول كافية في الأحوال الطبيعية ولكن الاستجابة للكروب قد تكون ضعيفة فتحدث النوبة الكظرية . اختلفت الآراء حول فترة استمرار هذه



المخاطر، الحل الوسط هو أن المخاطر تدوم لمدة ثلاثة أشهر في كثير من الحالات ولمدة اثني عشرة شهراً إذا استمر العلاج بجرعات كبيرة لسنوات عديدة. يمكن اختبار الاستجابة للكرب إذا سمح الوقت بذلك ولكن في أغلب الأحيان تكون المشكلة حادة وفي غضون الزمن المحدد المقترح. يجب إعطاء الاستيرويدات القشرية أثناء التخدير وعند الإصابة بعلّة وخيمة.

### لب الكظر ADRENAL MEDULLA

#### نسجياته

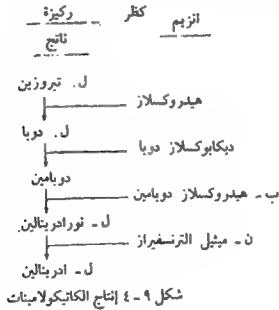
تتكون من جبال من الخلايا الكرميه متعددة السطوح polyhedral chromaffin cells فهي غنية بالأعصاب المستقلة autonomic nerves كما توجد خلايا شبيهة لها في أجزاء الجسم الأخرى.

#### فيزيولوجية ودوائيات لب الكظر

إن وظائف لب الكظر واجهيز العصبى الودي sympathetic nervous system مرتبطة ارتباطاً وثيقاً خاصة فيما يتعلق بتركيب الكاتيكولامينات catecholaminic (شكل ٩ - ٤). يوحد مخزون هائل من الكاتيكولامينات في نسج عديدة بما في ذلك الدماغ. معظم ادرينالين الدم يفرّقه لب الكظر ولكن معظم النوارادرينالين مصدره نهايات الأعصاب الودية مع إسهام كظري ضئيل. إن إطلاق الأدرينالين يخضع إلى الدفعات العصبية nerve impulses ويستجيب لعقاقير ومنبهات عديدة خاصة الكرب بما في ذلك الانفعال ونقص سكر الدم والاصابات trauma. العمر النصفى للكاتيكولامينات في الدمورة الدموية لا يتعدى بضع دقائق. ويتم استقلابها في عدة مواضع. بعض الكاتيكولامينات يستوفي عليها النسج العصبى مرة ثانية وبعضها يتم تميته methylated فتتكون الميتانيفرينات ويتم نزع الأمين من بعضها ليتحول جزء منها إلى حمض الفانيلماندليك (VMA) Vanilmandelic acid. وتفرغ المستقبلات في البول وبعض الميتانيفرينات تفرغ مقترنة conjugated.



إن وظائف الكاتيكولامينات عديدة وتتغير مع الكميات المتاحة وطريقة تعاطيها والظروف المحيطة. وظائف الأدرينالين والنورادرينالين متشابهة كلاً ولكن تختلف في درجاتها فالأدرينالين يعمل على المستقبلات التي تؤدي إلى تقلص العضل الأملس كما أنه في مواضع أخرى ينبه المستقبلات بيتا مسبباً ارتخاء العضل الأملس. أما النورادرينالين فيعمل أساساً على المستقبلات ألفا. فتأثيره العام على الدورة الدموية هو تأثير تنبهي يؤدي إلى ارتفاع سرعة نبضات القلب وارتفاع ضغط الدم ويسبب اضطراب نظم القلب arrhythmia. كما يزداد استهلاك الأكسجين ويرتفع غلوكوز البلازما والأحماض الدهنية الطليقة في البلازما ولكن تفاصيل هذه التغيرات معقدة للغاية. إن أهمية هذه التأثيرات مرضياً على وجه العموم وصحائياً على وجه الخصوص ليست مؤكدة كما أن تقييم وظائف الكاتيكولامين ليس ضرورياً في كثير من الممارسات المتبعة حالياً.



### أمراض لب الكظر

حتى الآن لم يرد ذكر علة إكلينيكية ناتجة عن قصور لب الكظر. ولكن قد تنبعث من خلايا اللب أورام مختلفة. ورم أرومه العصبية neuroblastoma ورم



خبيث حاد ينمو في الأطفال، وبعض ملاحظه السريرية تنجم من إفراز الهرمون .  
الحالة الوحيدة التي تسبب علة لدى البالغين نتيجة لفرط الكاتيكولامين هي ورم  
القوائم phaeochromocytoma وربما فرط التنسج الليي الكظري .

### ورم القواتم Phaeochromocytoma

#### الملامح السريرية

ينشأ هذا الورم عادة في الشباب من كلا الجنسين وقد يكون عائلياً بالتزامن  
مع ورم ليفي عصبي أو غدوم ينشأ في غدد صماء أخرى . الملامح المألوفة لهذا  
الورم هي الصداع العرضي والتعرق والخفقان وارتفاع ضغط الدم، ولكن هناك  
متغيرات ومتقلبات جمة . فقد تكون الملامح شبيهة بالقلق وفرط الدرقية والداء  
السكري ونقص سكر الدم التلقائي . وأهم من ذلك قد تختفي الملامح العرضية  
فيصبح ارتفاع ضغط الدم ثابثاً مع مضاعفاته المعروفة ويصعب تمييزه من ضغط  
الدم الأساسي . عند الفحص قد نجد المريض نحيلاً مع فقدان الوزن . وربما  
نجد ارتفاعاً في ضغط الدم أو لا نجد . وقد نشاهد بعض الملامح التي نوحى  
بفرط الدرقية كالرعاش وتسرع القلب والتعرق .

#### المرضيات

٩٠٪ من أورام القواتم تنشأ في القلب والآخرى قد تنشأ في أي جزء من  
السلسلة الودية، ١٠٪ منها خبيثة وربما توجد في الجانبين .

الأورام عادة مغلقة ولون مقطعها رمادي بني وعليه لطخات نزفية ونخر  
necrosis . أصل هذه الأورام الخلايا الكرمه لذا تتصبغ طبقاً لذلك .

#### التشخيص

يعتمد أساساً على وجود معدلات عالية من الكاتيكولامينات أو مستقبلاتها  
في البلازما أو البول . قياس تفرغ الميتانفرين في البول على مدى ٢٤ ساعة هو  
الاختبار الأساسي في الوقت الحاضر .



كما أن التمييز بين تفريغ الأدرينالين والنورادرينالين في البول قد يساعد في التشخيص حيث أن النورادرينالين يمكن أن يكون منشؤه أوراماً غير أورام اللب. أما اختبارات الاحصار والتنبيه ما عادت تستخدم لأنها خطيرة ولا يعول عليها كثيراً. إن معدلات هرمون الدرقية طبيعية ولكننا قد نجد الداء السكري الكبيبي.

### العلاج

هو إزالة الورم أو الأورام. هذه العملية الجراحية تخففها المخاطر نتيجة للصعوبة في التحكم في ضغط الدم قبل وأثناء وبعد العملية ولكن يمكن التوصل إلى وسائل ناجحة في التخدير للإبقاء بهذا الغرض. وقد استعملت مادة ألفا ميتيل - ب - تيروسين كعلاج طبي لكبت إنتاج الكاتيكولامين.

\*\*\*



## قراءة أخرى

- Anderson D.C. & Winter J.S.D. (Eds) (1985) *Adrenal Cortex*. Butterworths, London.
- Hughes I.A. (1982) Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 11 (1), 89.
- Levine S.N. & McDonald J.C. (1984) The evaluation and management of pheochromocytomas. *Advances in Surgery* 17, 281.
- Nelson D.H. (1980) *The Adrenal Cortex*, W.B. Saunders, London.
- Urbanic R.G. & George J.M. (1981) Cushing's disease — 18 years experience. *Medicine (Baltimore)* 60, 14.







## الفصل العاشر

### الخصية Testis

#### تشریح الخصية

في الجنين تتكون الخصيتين في حائط البطن الخلفي ولكن سرعان ما تتحرك إلى أسفل حتى تصل حلقة الأربى العميقة deep inguinal ring وفي الشهر السابع من الحمل تتحرك الخصية داخل القناة الأربية inguinal canal لتستقر في الصفن scrotum كما أن الحبل المنوي الذي يحتوي على الشريان والوريد والأسهر vas deferens يتبع نفس المجرى من الصفن إلى الخوض.

طول خصية الرجل البالغ ٤ سنتيمترات وحجمها ٢٠ - ٢٥ مليلتر. نسيجاً تتكون الخصية من النبيت ناقله المني seminiferous tubules التي يكسوها نوعان من الخلايا (١) بزرزات النطفة spermatogonia التي تنشأ منها النطاف spermatozoa. (٢) خلايا سيرتولي Sertoli cells التي تلعب دوراً مساعداً (؟ غذائي nutrient) للخلايا الانتاشية germinal cells. إن عملية الإنطاف داخل الظهارة الانتاشية تستغرق حوالي عشرة أسابيع تبدأ من خلايا من بزرزات النطفة التي تنطوّر من خلال عدة أنواع من الخلايا النطفية وأرومات النطفة spermatids إلى النطاف الناضجة التي يتم ضخها داخل النبيت. في الظهارة الإنتاشية يوجد تنظيم داخلي معقد يشتمل على سلسلة من التغيرات في نماذج الخلايا وربما تتفاعل الخلايا في مراحل تطورها المختلفة. بعد تفريغها داخل تجويف النبية تمر النطاف في نبيت دقيقة ملفوفة إلى أن تصل إلى البربخ



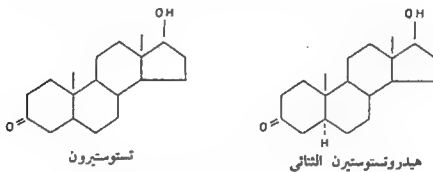
epididymis وهو أيضاً أنبوبة طويلة ملفوفة تقود إلى الأسهر vas deferens . تتخلل هذه النبيتات خلايا ليديغ Leydig cells التي تفرز الاستيرويدات خاصة التستوستيرون .

في خصية الجنين تنمو خلايا ليديغ ربما بتنبية من موجه القند المشيمائي chorionic gonadotrophin . خلايا غير متميزة تكسو النبيتات الغير مجوفة . وبعد الولادة مباشرة تنفقه خلايا ليديغ . بعد حوالي سن الخمس سنوات تنمو النبيتات تدريجياً حتى يكتمل نموها مع خلايا ليديغ عند البلوغ .

### فيزيولوجية الخصية

#### هرمونات الخصية

تحتوي خلايا ليديغ على الأنزيمات الضرورية لإنتاج الاستيرويدات العديدة ولكن أهمها كماً وتأثيراً بيولوجياً هو التستوستيرون . وهو الاستيرويد ج ١٩ ، هيدروكسي هـ-١٧ C19, O11-17 (شكل ١٠ - ١) الذي يطلق منه حوالي ٢٠ ميكرومول يومياً «بطريقة عرضية episodic» ومن المحتمل أن يتحول التستوستيرون (لبعض النسخ على الأقل) إلى الهيدروتستوستيرون الثانائي (DHT) قبل أن يؤدي مفعوله البيولوجي . يحدث هذا التحول لدرجة ما في الدورة الدموية ولكن الأرجح حدوثه في هيولي الأعضاء المستهدفة cytoplasm of target organs .



شكل ١٠ - ١

بنيت التستوستيرون والهيدروتستوستيرون الثانائي



## التحكم في وظيفة خلايا ليدغ

### Control of Leydig Cell Function

هذه الخلايا ينبهها الهرمون الملوتن (LH) الذي تفرزه النخامي الأمامية. كما أن إطلاق الهرمون الملوتن يكتبه التستوستيرون (انظر الفصل الثامن). الاستروجين الطبيعي والاصطناعي أيضاً يكتبان إطلاق الهرمون الملوتن في الإنسان. إطلاق الهرمون الملوتن يخضع لتنظيم يومي خفيف لذا فإن معدلات تستوستيرون البلازما ترتفع أثناء الليل ليصل إلى قمته منتصف النهار. إن تأثير الظهارة الانتاشية على معدلات الهرمون الملوتن أو التستوستيرون مازال مشكوكاً فيه.

### الاستقلاب Metabolism

ينتقل التستوستيرون في البلازما ملتصقاً بالغلوبيولين والألبومين اللاصق للهرمونات الجنسية وحوالي ٢٪ فقط تنتقل طليقة. الجزء الأكبر من التستوستيرون ينكس في الكبد ثم يقترن بالسلفات أو الغلوكورونيدات قبل تفرغه في البول في شكل اكموستيرويد - ١٧. جزء ضئيل فقط من التستوستيرون يتحول إلى إيستروجين ولكن الجزء الأكبر من الأيستروجين في الذكور يتكون بهذه الطريقة.

### تأثير الأندروجينات

يطلق المصطلح «أندروجين» على كل الاستيرويدات التي يشابه عملها عمل التستوستيرون (جدول ١٠ - ١).



جدول ١٠ - ١  
الوظائف الفيزيولوجية للأندروجينات

|  |  |
|--|--|
| تميز الأعضاء التناسلية الذكورية<br>النمو الخطي وانصهار المشاشة<br>التناسب المذكر للهيكل (المنكأب أوسع من الأوراك نسبياً)<br>تضخم الحنجرة وانكسار الصوت .<br>نمو الشعر الذكري<br>تضخم القضيب وطيات الصفن والموثة<br>تضخم العضلات وازدياد قوتها<br>استهلال الكرع والقدرة الجنسية<br>ابتداء البروتينات (احتباس النيتروجين)<br>عندما يكتمل نمو العضلات يحافظ عليها بفعل الأندروجينات | في الجنين<br>في البلوغ<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>تأثيرات نفسية<br>الاستقلاب<br>الحفاظ<br>على العضلات<br>في الإناث |
| التوزيع الذكري للشعر وتغيرات الحنجرة وتضخم البظر<br>(ضمور الثدي والرحم نتيجة لكبت الهرمون موجه القند<br>وغياب الأستروجين).   |  |

الاستيرويدات الابتنائية الاصطناعية

Synthetic Anabolic Steroids

لقد تم إنتاج استيرويدات اصطناعية عديدة في محاولة لإنتاج مركبات ذات مفعول ابتنائي للبروتين مثل مفعول التستوستيرون ولكن بدون تأثيرات أندروجينية . لقد تحقق بعض النجاح في هذا المجال ولكن المركبات التي انتجت والتي أطلق عليها «الأندروجينات الغير استرجالية» لم تعمد نصيباً كبيراً في



الممارسات الإكلينيكية وقد تم سحب أغلبها من الأسواق في المملكة المتحدة وبما لواء استعمالها من قبل الرياضيين.

### وظيفة النيبات الخصوية

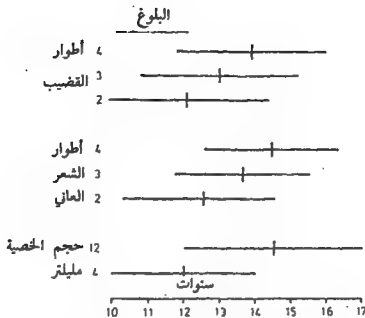
#### Testicular Tubular Function

إن نضج الظهارة الانتاشية germinal ephelium يتطلب الهرمون منه الجريب من النخامي الأمامية ومعدلات عالية من التستوستيرون - كلاهما أساسي وجوهري ويفترض وجود عروة تلقيم راجع عن طريق مادة غير استروجينية سميت «أنهين inhibin» تفرزها النيبات وهي مادة كابطة للهرمون منه الجريبات. لم يتم عزل الأنهين حتى الآن والدليل على وجوده غير مقنع. عندما تدمر الظهارة الانتاشية تدميراً شديداً يرتفع إفراز الهرمون منه الجريبات ارتفاعاً مستقلاً عن التغيرات التي تطرأ على الهرمون الملونن والتستوستيرون مما يؤكد على وجود جهاز تحكم آخر. من المحتمل أن يتم إنتاج الأنهين في المبيض أيضاً. بالرغم من ما أحرز من تقدم في السنين القليلة الماضية إلا أن تركيب الأنهين لم يتحدد بعد.

### البلوغ Puberty

إن استهلال عملية البلوغ مازال مبهاً ولكن يفترض أن يكون الوطاء في فترة الطفولة حساساً نسبياً للأندروجين (ويشمل الأندروجين الكظري) فيؤدي ذلك إلى كبت إفراز الهرمون مطلق الهرمون موجة القند وعندما ينضج الوطاء يقل تحسه فيبدأ إفراز الهرمون مطلق الهرمون موجة القند، يلي ذلك إفراز الهرمون موجة القند فتتضج الخصية وتطلق التستوستيرون. لذا فإن المرحلة الأولى للبلوغ هي تضخم الخصيتين. إن نمو اللحية من العلامات التي تأتي لاحقاً. تعريف مراحل البلوغ والمدى الزمني الطبيعي له (شكل ١٠ - ٢) قد وصفها تانر (انظر قراءة أخرى). إن تقييم حجم الخصية يجري بالمقارنة مع «مقياس الخصية» الذي يتكون من مجموعة من كرات بيضية الشكل يتراوح حجمها من ٢ إلى ٢٥ مليلتر.





شكل ١٠ - ٢

توقيت البلوغ الذكري. كل خط أفقي يمثل ٩٤٪ من كل الذكور الطبيعيين أي في ٣٪ يحدث البلوغ مبكراً وفي ٣٪ متأخراً. الخطوط الرأسية تشير إلى النواصف، أي العمر الذي يصل فيه ٥٠٪ من الصبية الطبيعيين إلى تلك الدرجة من النضج.

### الشيخوخة Ageing

لاشك من وجود إياس ذكري كالإياس عند الإناث ولكنه تدريجي ونسبي ومتغير ولا تصحبه ملامح مميزة بالمقارنة للإياس الأنثوي. نتيجة للقصور الجنسي الأولي البطيء ينخفض إنتاج التستوستيرون تدريجياً وتقليباً بعد حوالي سن الخمسين. من ناحية ثانية ترتفع معدلات الغلوبيولين اللاصق للمهرمونات الجنسية مما يجعل معدلات التستوستيرون البطيئ تنخفض إنخفاضاً ملحوظاً. استجابة لذلك ترتفع معدلات الهرمون الملوتن وتزول القدرة على الجماع تدريجياً. ولكن الخصوبة قد تدوم حتى بلوغ الشيخوخة.



## تقييم الوظيفة الخصوية

### Assessment of Testicular Function

#### التقييم الهرموني

قياس تستوستيرون البلازما هو خير اختبار متاح حتى الآن. إن ارتفاع معدل الهرمون الملوتن في البلازما يشير إلى علة خصوية أولية. قياس تستوستيرون البلازما بعد التنبيه بالهرمون موجه القند المشيماي (الذي يعمل كالهرمون الملوتن) يمكن استغلاله لاختبار استجابة خلية ليدينغ. لا يمكن التنبؤ بموعد استئصال البلوغ بقياس معدلات التستوستيرون أو الهرمون موجه القند، لأن معدلاتها ترتفع فقط مع تطور البلوغ.

#### تقييم النسيجات: فحص السائل المنوي (عد النطاف)

يتم الحصول على عينة حديثة من السائل المنوي بالاستمناء باليد masterbation ثم يوضع في وعاء زجاجي نظيف ويترك حتى يصبح سائلاً وتعد النطاف خلال ساعة أو ساعتين. كما تخضر لطاخة smear حديثة لتحديد نسبة النطاف التي تتحرك طبيعياً. ويمكن فحص شكلية morphology النطاف وإجراء بعض التحاليل الكيميائية على المنى. قد نشرت عدة مقادير طبيعية لنتائج فحص المنى ربما لأن العينات التي تؤخذ من شخص واحد تختلف اختلافاً جوهرياً. مقدار المنى يتراوح بين ٢ - ٦ مليلتر وتعداد النطاف يزيد عادة عن ٥٠ مليوناً في المليلتر الواحد ولكن قد تنخفض إلى ٢٠ مليوناً دون أن تؤثر على الخصوبة. عموماً كلما تحسنت نوعية المنى من كل جوانبه كلما زادت فرصة الحمل.

#### الخزعة الخصوية

الحصول على خزعة خصوية أمر سهل مع اتخاذ الحذر لتفادي البربخ epididymis بعدها يقل عدد النطاف مؤقتاً. التحليل النسيجي صعب وقد اقترحت تصنيفات عديدة له. لا مبرر للخزعة الخصوية كإجراء روتيني.



## أمراض الخصيتين

### سوء نزول الخصيتين

#### Maldescent of the Testis

#### (اختفاء الخصية Cryptorchidism)

في ٩٠٪ من الحالات عند الولادة نجد الخصيتين داخل الصفن وفي معظم الحالات الأخرى يتم ذلك بعد الولادة مباشرة لذا نجد أنه عند البلوغ ما لا يزيد عن ٥, ٠٪ من الحالات تبقى الخصية خارج الصفن في جانب واحد. في سن الطفولة يمكن أن تنسحب الخصيتين داخل القناة الأربية بسهولة (اختفاء الخصية الكاذب Pseudocryptorchidism). ربما تكون الخصية التي لا تنزل في الصفن غير طبيعية ولكن في حالات ضئيلة يمكن التعرف على السبب.

علاج هذه الحالات قابل للجدل خاصة تحديد السن المناسب للقيام بأي إجراء علاجي. فيما يلي خطة معقولة لعلاج هذه الحالات غير أن بعض الأطباء ينصحون ببدء العلاج في سن مبكرة، سن الثانية أو الثالثة وبعضهم يتساءل عن جدوى العلاج الهرموني.

- ١ - إذا تزامن الفتاق مع اللوي torsion تجري العملية في سن الرضاعة.
- ٢ - إذا كانت الأعضاء التناسلية الأخرى طبيعية وأن طول الفنى طبيعي فلا حاجة لأي إجراء قبل سن الخامسة. أما في حالة الشك في سلامة الأعضاء التناسلية الأخرى أو إذا تعسر إدخال أي من الخصيتين داخل الصفن فمن الضروري إجراء تحليل صبغوي. Chromosome analysis.

- ٣ - في سن الخامسة أو عند توقع حدوث البلوغ يعطى المريض الهرمون موجة القند المشيمائي الأدمي (HGH) human chorionic gonadotrophin تحقن ٤٠٠ وحدة في العضل ٣ مرات أسبوعياً لمدة ثلاثة أسابيع (عدة أسابيع أخرى قد اتبعت). فإذا بدأت الخصية في النزول يمكن الافتراض أنها ستستمر في النزول عند البلوغ أيضاً حتى ولو تراجعت في هذه الأثناء.



٤ - إذا لم يؤثر تناول الهرمون موجه القند المشيمائي الأدمي يجب إجراء استكشاف جراحي لأنه يتيح الفرصة للتعرف على الخصية المتبذلة الحقيقية وإدخال الخصية في الصفن (تثبيت الخصية orchidopexy) إذا سمح بذلك طول الحبل المنوي .

٥ - إذا تعسر إنزال الخصية في الصفن ينصح الاخصائيون باستئصالها خوفاً من مخاطر الحباثة المتزايدة إذا ما تركت في مكانها .

#### أورام الخصية Testicular Tumours

الغالبية العظمى من أورام الخصية خبيثة وقليل منها يفرز هرمونات .  
الأورام التي تحتوي على سرطانات مشيمائية تفرز الهرمون موجه القند المشيمائي الأدمي HCG ووجوده في البول مؤشر مفيد . أورام خلايا ليدنغ قد تفرز الاندروجينات فتسبب البلوغ المبكر ولكن تأثيرها على البالغين قليل . في الحالات النادرة يفرز ورم خلايا ليدنغ الايستروجينات التي تسبب الاستثانات .  
feminization

#### القصور القندي الأولي Primary Hypogonadism

القصور الخصوي قد يؤثر على خلايا ليدنغ أو على أنسج الانتاشي أو على الاثنين معاً . قصور وظيفة خلية ليدنغ المفرد يمكن التعرف عليه في حالتين هما التنكس البطيء الذي يساوب الشيخوخة (انظر قبله) وقصور إنتاج الاستيرويدات في بعض الأشكال النادرة للمتلازمة الكظرية التناسلية . أما قصور النسج الانتاشي المفرد فيسبب العقم فقط بدون أي عواقب أخرى - وستم مناقشته فيما بعد .

#### قصور النيبات وخلايا ليدنغ المشترك

##### Combined Tubular and Leydig Cell Failure

هناك اختلاف كبير في درجة حدة الضرر الذي يصيب كلا منهما .



## الملامح السريرية

تعتمد الملامح السريرية على عمر المريض ووقت حدوث الأذى الخصوي . إن كان مبكراً فلن تتم عملية البلوغ . فإن لم يكن هنالك خلل موضوعي كسوء نزول الخصية لن تتضح المشكلة إلا في فترة البلوغ . وفي وقت لاحق - بعد بلوغ الرشد - تظهر على المريض علامات شبه الخصي eunuchoid فيكون المريض متوسط الطول أو أطول من المعدل لأن النمو يستمر إلى منتصف العشرينات . الأذرع والأرجل طويلة نسبياً بالمقارنة مع الجذع لذا يصبح الباع span أوسع من الطول والمسافة من العانة pubis إلى العقب heal أطول من المسافة من العانة إلى التاج crown . كمية الدهن في الجسم تنفاوت ولكن حياط contour الجسم يميل إلى الحياط الأنثوي مع اتساع السوروك وضعف العضلات . ويقل الشعر العاني والجسدي . اللحية لا تنمو وغو القضيب والصفن ضئيل والخصية صغيرة وصلبة وتثدي الرجل من الجانبين مألوف في هذه الحالات . الكرع libido والقدرة الجنسية ضعيفة أو مفقودة تماماً والسلوكيات يسودها الجبن . علامات شبه الخصي متفاوتة ووظيفة خلية ليدنغ تقترب من الطبيعي أحياناً فلا تتضح معالم شبه الخصي . ويعاني المرضى من عدم الإخصاب إلا في الحالات النادرة الاستثنائية . أما إذا حدث الأذى الخصوي بعد البلوغ فيبقى تكوين الجسم طبيعياً ونزول الخصائص الجنسية الثانوية تدريجياً على مدى سنين طويلة . أما الكرع والقدرة الجنسية فقد تبقى مصانة بدرجة ملحوظة .

## السيببات

عدم التكوين الخصوي (انعدام الخصية anorchia) :

في هذه الحالات النادرة نجد بقايا زجاجية صغيرة للخصية داخل صفن لم يكتمل نموه .

توقف النزول : توقف نزول الخصيتين يوحى بخلل جسيم أما أولاً أو ثانوياً لوضع الخصية الشاذ . توقف نزول الخصية من جانب واحد له أهميته أيضاً



لأنه كثيراً ما نجد أن وظيفة الخصية الأخرى متقصة خاصة وظيفة النيبات بالرغم من أن مظهر الخصية يوحي بأنها طبيعية.

عدم تكوين النيبات حاملة المني **Seminiferous Tubules Agenesis**  
(متلازمة كلينفلتر **Klinefelter's**)

الصبغيات التناسلية غير طبيعية في أغلب المرضى الذين يعانون من هذا الداء ويمثل ذلك في ٤٧ XXXY مع لطاحة فموية إيجابية للكروماتين (انظر الفصل الحادي عشر) وقد يحدث تزريق الصبغيات chromosome mosaics. تظهر مثل هذه الحالات في حوالي ١ : ٦٠٠ مولود ذكوري. إن مدى الأذى الذي يصيب النيبات وخلية ليدنغ متفاوت وبعض المرضى يبدون كأنهم ذكور طبيعيون ولكنهم عقم. وهناك ارتفاع في نسبة حدوث التعويق الولادي والاضطرابات السلوكية وتدني معدل الذكاء اللفظي في متلازمة كلينفلتر.

الحالات الولادية المتراملة **Associated Congenital Abnormalities**

توجد نماذج نادرة للقصور القندي ربما يكون سببها عيب جيني مترامل مع عيوب أخرى مثلما نراه في حثل توتر العضل dystrophia myotonica ومتلازمة لورانس مون - بيدل ومتلازمة رايفنشتاين.

الأضرار المكتسبة **Aquired**

- لوي الخصيتين من الجانبين **bilateral torsion of the testes** - يحدث مع الشذوذ الولادي للغلالة الغمدية **tunica vaginalis** وقد يسبب أضراراً جسيمة.
- التهاب الخصية من الجانبين **bilateral orchitis** - يحدث في كثير من حالات الخمج الفيروسي خاصة في النكاف **mumps**. في أغلب الحالات يشفى المريض شفاءً كاملاً إلا في حالات الالتهاب الشديد الذي قد يؤدي إلى الضمور.
- أضرار متنوعة.



قد تخرب الخصيتين بالإشعاع أو العقاقير السامة للخلايا أو ترسيب الحديد في حالات الصباغ الدموي haemochromatosis وقد يحدث الأذى في حالات التشمع cirrhosis، ربما نتيجة للتغيرات التي تطرأ على استقلاب الاستيرويدات وفي حالات الشلل السفلي paraplegia. في هذه الحالات يكون السبب غامضاً. أن تدمير الظهارة الانتاشية على وجه العموم يتم بطريقة أسرع من تدمير خلايا ليدنغ. وقد يسبب تناول الكحول انخفاضاً مباشراً في وظيفة الخصية.

### التشخيص

إن تشخيص القصور القندي قبل البلوغ أمر مستحيل إلا إذا كانت الخصيتان غير طبيعيتين ويمكن تثبيت التشخيص فقط إذا وجد اعتلال صبغي ملحوظ. أما بعد البلوغ قد يكون السبب واضحاً من التاريخ الطبي للمرض والفحص الجسدي. إن قياس تستوستيرون البلازما يحدد مستوى وظيفة خلية ليدنغ. ارتفاع معدل الهرمون الملوتن في البلازما يستبعد احتمال وجود القصور القندي الثانوي. ارتفاع الهرمون منبه الجريب في البلازما يحقق نفس الغرض بالإضافة إلى أنه مؤشر لاعتلال الظهارة الانتاشية الجسيم. أما الفحص الصبغي فقد يكون مفيداً للغاية. وفي الحالات النادرة قد يكون الحصول على خزعة biopsy خصوصية ضرورياً.

### العلاج

العلاج الاستبدالي بالأندروجين لقصور خلية ليدنغ كاف (انظر بعده) ولا يوجد علاج ناجع لعطل الظهارة الانتاشية الأولى كما أن علاج نقص الأندروجين لا يساعد كثيراً. سوف تناقش معالجة عقم الذكور في الفصل الثالث عشر.

### القصور القندي الثانوي

تعتمد الملامح السريرية على نوع قصور افراز الهرمون موجه القند هل هو قصور منفرد أم هو جزء من قصور النخامي الشامل وتعتمد كذلك على عمر



المريض عند حدوث العلة .

### قبل البلوغ

قصور الهرمون موجه القند المنفرد: هذه حالة نادرة لا يرتفع فيها إفراز الهرمون موجه القند في وقت البلوغ الطبيعي . فيما عدا ذلك تبقى الوظيفة الوطائية النخامية طبيعية . عرّفياً يجب أن يبلغ المريض سن الثامنة عشر قبل أن نقر فشل البلوغ وليس تأخيره فقط ولكن الضغوط النفسية لدى المريض أو إصرار الوالدين قد تجعل من الصعب الانتظار لذلك الحين . قد تكون الحالة عائلية ومترابطة مع شذوذ ولادي آخر . وقد يشكو المريض من الخشام (فقد حاسة الشم) anosmia وفي هذه الحالة يستعمل الاصطلاح « متلازمة كالمان » Kallman's Syndrome . حقن الهرمون المطلق للهرمون موجه القند يؤدي إلى إفراز الهرمون موجه القند مما يوحي بأن العيب الأساسي في الوطاء . العلاج بالهرمون موجه القند المشيائي الأدمي (٤٠٠٠ وحدة تحقن ٣ مرات أسبوعياً) لمدة أشهر قد يحرض البلوغ ولكنه لن يعيد الخصوبة . في بعض الأحيان قد تعود الأمور إلى طبيعتها بعد تكرار العلاج وإلا فلا بد من اتباع أسلوب العلاج طويل المدى بالأندروجين .

قصور النخامي الشامل: في هذه الحالة يكون عوز الهرمون موجه القند جزءاً من قصور النخامي الشامل المتميز بالنمو البطيء . هنالك عدة أسباب محتملة (انظر الفصل الثامن) ولكن من أهمها الورم القحفي البلعومي craniopharyngioma

### بعد البلوغ

عوز الهرمون موجه القند المنفرد: حدوثه نادر في الذكر البالغ إذا كان طبيعياً من قبل ولكنه قد يتسبب في فقد الخصائص الجنسية الثانوية تدريجياً والعنانة والعقم . والعلاج بالأندروجين يصحح كل هذه الاضطرابات ماعدا الخصوبة .



قصور النخامي الشامل : (انظر الفصل الثامن) يؤدي إلى صورة سريرية يغطي عليها القصور الكظري والقصور الدرقي أما القصور الفئدي فلا أهمية له نسبياً. العلاج بالأندروجين قد يساعد قليلاً ولكن ليس ضرورياً، غير أنه قد يساعد في إبطاء تآكل العظام osteoporosis

### العلاج الاستبدالي بالأندروجين

#### Androgen Replacement Treatment

التستوستيرون في حد ذاته حامل نسبياً إذا أخذ فمواً. أما ميتال التستوستيرون فيمكن تناوله تحت اللسان ولكنه قد يسبب اليرقان الصفراوي cholestatic Jaundice. العلاج باسترات التستوستيرون علاج آمن وناجح.

يمكن تناول أنديكانات التستوستيرون فمواً بجرعات تتراوح بين ٤٠ - ١٢٠ مليجراماً يومياً ولكن من الصعب بلوغ معدلات طبيعية للتستوستيرون في البلازما، كما أن العلاج باهظ الثمن. العلاج الأفضل هو حقن استرات التستوستيرون الممزوجة في العضل بجرعات مقدارها ١٠٠ مليجرام أو ٢٥٠ مليجرام كل أسبوعين أو أربعة أسابيع. قد تكون الاستجابة بطيئة مع تأثير متزايد، خاصة على غو الشعر، على مدى عدة سنوات. أما استجابة الوظيفة الجنسية والحالة العقلية لهذا العلاج جيدة في أغلب الحالات. لتحريض البلوغ يجب أن يبدأ العلاج الاستبدالي بجرعات صغيرة تزداد تدريجياً على مدى سنتين.

### البلوغ المتأخر

هذه مشكلة مألوفة نسبياً وذات أهمية بالغة عند الصبي والديه.

#### المعالجة

الخطوة الأولى هي مقارنة عمر الصبي ودرجة نموه الجنسي مع المعدلات الطبيعية. (انظر قراءة أخرى وشكل ١٠ - ٢) وأيضاً مقارنة الطول مع جداول النمو الطبيعي (انظر الفصل الثامن). الفحص الجسدي ضروري في



هذه الحالات ولا سبيل للتنبؤ بالبلوغ لذا يجب أن تكون المعالجة مبررة . يمكن اتباع الاستراتيجية التالية :

١ - إن لم يكن البلوغ متأخراً حقيقة (أي ليس بعد الجزء الثوري الثالث) مع طول طبيعي وفحص جسدي سليم فيجب طمأنة المريض والاستمرار في مراقبته .

٢ - إذا كان البلوغ متأخراً والطول متخلفاً ولكن الأعضاء التناسلية الخارجية طبيعية والصبي معافاً يصبح تشخيص البلوغ المتأخر البنيوي أكثر احتمالاً . كما أن تخلف العمر العظمي المتوسط يتماشى مع هذا التشخيص . في أغلب الحالات يمكن تفادي الاستقصاءات المعقدة ولكن يجب أن يخضع المريض إلى فترة من المراقبة فإذا زاد حجم الخصية زيادة مرموقة يطمأن المريض ويخضع إلى فترة أخرى من المراقبة . أما إذا لم تظهر علامات النمو على الخصية يصبح إجراء الاستقصاءات الهرمونية ضرورة لا مفر منها .

٣ - إذا كان البلوغ متأخراً مع شذوذ جسدي مثل الشدي واختفاء الخصية وتثبيت الخصية السالف يوصي بإجراء تحليل صبغوي ومقاييس هرمونية وقد يساعد اختبار التنبيه بالهرمون القندي المشيائي الأدمي في تشخيص مثل هذه الحالات .

٤ - إذا لم يستهل البلوغ لأي سبب من الأسباب يجب تحريضه . هناك اختلاف حول العمر الذي يبدأ فيه تحريض البلوغ ولكن ما بين السادسة عشر والثامنة عشر عمر مناسب ولكن يعتمد على شعور الصبي والديه . إن تحريض البلوغ يسبب التحام المشاشات ويوقف النمو . هناك شك حول نقصان الطول عند إكمال النمو إذا تم التحريض مبكراً .

٥ - إذا أمكن إظهار استجابة الخصيتين للهرمون القندي المشيائي الأدمي وبدأ الوطاء والنخامي طبيعيين قد يكون مفيداً تحريض البلوغ بحقن الهرمون القندي المشيائي الأدمي لمدة ثلاثة أشهر لأنه قد يتبعه نمو طبيعي . إذا فشل ذلك أو إذا وجد خلل خلوي أو نخامي فيجب تحريض البلوغ تدريجياً



بالأندروجينات (انظر صفحة ٢٥٨). إن مناقشة الحالة مع المريض وأقاربه  
مناقشة مستفيضة لاسيما موضوع الخصوبة ركن هام من أركان المعالجة .

### البلوغ المبكر Precocious Puberty (التضج الجنسي المبكر Sexual Precocity)

هنالك نوعان - كامل وجزئي .

#### الكامل

يعني بلوغاً مثالياً بكل مراحله المعتادة بما في ذلك الانطاف  
spermatogenesis (وتسلسله الطبيعي في أغلب المرضى) مع تضج جنسي ولكنه  
في سن مبكرة . في حالات نادرة قد يكون السبب غامض وفي النهاية يصبح  
المريض كهلاً طبيعياً . ولكن السبب المألوف للبلوغ المبكر عند الصبيان هو مرض  
خبي عضوي مثل الورم أو التهاب الدماغ أو موه الرأس hydrocephalus . ليس  
هنالك علاج متفق عليه فقد استعملت البروجستوجينات ومضادات الأندروجين  
في العلاج .

#### الجزئي

يعني البلوغ الناقص نتيجة للإنتاج المتبذ للهرمون موجه القند أو  
الأندروجين . في الحالة الأولى قد يكون البلوغ طبيعياً ولكن الورم الذي يفرز  
الهرمون موجه القند خبيث في كل الأحوال وتتضح معالته في وقت وجيز . قد  
يكون مصدر الأندروجين المتبذ ورم خلية ليدنغ أو المتلازمة الكظرية الجنسية  
فيؤدي إلى الاسترجال بدون نمو خضوي . البلوغ المبكر قد يتسبب فيه تعاطي  
الهرمون عنوة أو عن طريق الخطأ .

#### تثدي الرجل Gynaecomastia

#### عند البلوغ

بعض تضخم نسيج الثدي يحدث في كثير من الصبيان عند البلوغ .



فيعانون من لويحة plaque مؤلمة تحت الحالة areola قطرها ١-٢ سم تنكمش تدريجياً وقلما تدوم لأكثر من سنوات قليلة. وليس مألوفاً أن يتضخم الثدي أكثر من ذلك أو يصير واضحاً. قد يحدث التغير من جانب واحد وفي بعض الأحيان تتخذ الحلمة الشكل الأنثوي المقب المألوف. يعتقد أن الثدي الرجل عند البلوغ يتسع عن زيادة نسبية في الأيستروجين بالمقارنة لمعدل الأندروجين في منتصف البلوغ ولكن وجود الثدي من جانب واحد يعني أيضاً تغير في استجابة النسيج.

### المعالجة

الثدي قد يسبب حرجاً شديداً ويثير الشكوك حول رجولة الصبي وسلوكه المستقبلي فالفحص الجسدي قد يحدد إن كان البلوغ طبيعياً. ومن المهم التمييز بين الثدي الحقيقي وورم الثدي نتيجة لتراكم الدهن عند الصبية السنان وفي هذه الحالة لا يمكن تحسس نسيج الثدي. إذا كان البلوغ طبيعياً فلا داعي لإجراء استقصاءات. ولكن يجب طمأنة الصبي وأبويه طمأنة كاملة. أما في حالة الشك لابد من إجراء تحليل صبغوي. النسيج الشديدة تنكمش على مدى عدة سنوات ولكن إذا رغب الصبي فيمكن إزالتها جراحياً مع الحفاظ على الحلمة، ولا يوجد علاج طبي راسخ.

### عند الكهول

أسباب الثدي في الرجل الكهل عديدة نورد فيما يلي أكثرها شيوعاً:

- القصور الخصوي الأولي.
- أمراض الكبد.
- العقاقير: خاصة الأسبيرونولاكسون والديجوكسين والفينوتازين والسياتيدين.
- العودة إلى التغذية الطبيعية (بعد الشفاء من داء عضال).
- السرطان خاصة السرطان القصبي bronchial.
- الأمراض الصماوية كأورام النخامي وأمراض الدرقية وتضخم النهايات.
- الأيستروجينات: مثل استعمال الاستيليسترون في علاج سرطان المoothة



prostate أو نتيجة للأورام التي تفرز الايستروجين .

– الشلل السفلي أو إصابات الصدر .

في الأحوال النادرة قد نجد معالم ثر اللبن galactorrhoea الذي يوحى بفرط البرولكتين في الدم . المعالجة تنطوي على البحث عن السبب المستبطن وعلاجه .

### حجم الأعضاء التناسلية

إن القلق يتتاب الآباء والصبية قبل البلوغ أو بعده من جراء تأخر نمو الأعضاء التناسلية كجزء من القلق الذي يتأهب نتيجة للبلوغ المتأخر أو إنعدام الوظيفة التناسلية . أما في الأطفال صغار السن فالسمنة هي أساس المشكلة حيث يختفي القضيب بين طبقات الدهن فوق العانة suprapubic ويبدو أصغر من حجمه الحقيقي . يمكن قياس طول القضيب ومقارنته بجداول المقاسات الطبيعية له . (انظر قراءة أخرى) .

أما في المرضى الأكبر سناً - إن لم يكن هنالك خلل واضح - لا تعدو المشكلة عن أنها آمال غير واقعية عند المريض قد تؤدي إلى مشاكل نفسية جسيمة . لا جدوى من العلاج بالاندروجين أما الوسائل التي يعلن عنها حالياً بأنها تزيد من حجم القضيب فلا ضرر منها ولكنها لم تخضع لتقييم علمي سليم .

### العنانة Impotence

هي عدم القدرة على التعوظ أو على الحفاظ عليه لإجراء العملية الجنسية وقد يتأثر الدفق ejaculation أولاً لا يتأثر . في بعض الأحيان قد يفشل الدفق بالرغم من التعوظ الطبيعي والسبب في ذلك عادة اضطراب عابر ناتج عن الإعياء أو تناول الكحول . الغالبية العظمى من الذين يطلبون النصيح عن العنانة يحتفظون برغبة جنسية طبيعية ولكن قد تزول الرغبة الجنسية . مشكلة التدفق التراجعي أو المبكر مشكلة مختلفة وربما لا تكون لأسباب صباوية على الإطلاق .



## أسباب العانة

يمكن تصنيف العانة في أربع مجموعات:

### ١ - أسباب نفسية : Psychogenic

قد تكون شكوى منفردة أو قد تواكب الأمراض العقلية خاصة الاكتئاب .  
أما الشكل المنفرد قد يكون انتقائياً يحدث فقط في بعض الأزواج نتيجة لتنافر  
بينهما .

### ٢ - العضائير :

كثير من العضائير تضعف التعوط . وتنتج المشاكل عادة مع العضائير النفسية  
المنبهة والعضائير التي تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم بما في ذلك العضائير  
المدرة للبول كما أن لتناول الكحول نفس الأثر .

### ٣ - أسباب جسدية :

إصابة الأعصاب أثناء جراحة الحوض أو الموهنة قد تمنع التعوط كما أن  
أمراض الشرايين قد تحد من سريان دم القضيب . من أهم الأمراض التي تسبب  
العانة الداء السكري الذي يؤدي إلى الاعتلال العصبي التلقائي .

### ٤ - القصور القندي :

القصور القندي قد يكون أولياً أو ثانوياً مع نكوص القدرة الجنسية نتيجة  
لعوز الأندروجين . الارتفاع الكبير في معدل بروتين البلازما قد يسبب العانة .  
فإذا حدث الخلل قبل البلوغ فلن تكتمل الوظيفة الجنسية أما إذا بدأ الخلل في  
وقت لاحق قد تزول القدرة الجنسية قبل الكرخ لأنه سلوك وعادة أكثر من أي  
شيء آخر . وضع مماثل لهذا قد ينجم من فرط في الأندروجين داخل المنشأ  
endogenous (من ورم أو تشمع كبدي) أو نتيجة للمعالجة بالأندروجينات وفي  
هذه الأحوال تزول القدرة الجنسية تدريجياً خاصة سرعة واكتساح التعوط نتيجة  
للإياس الذكري .



## المعالجة

يجب البحث عن الأسباب الجسدية بالفحص الروتيني وتاريخ تطور المرض. ومن المفيد التقصي في علاقات المريض الشخصية وحالته العقلية. فإذا راودك شك في اعتلال الوظيفة الخصوية قد يكون من المفيد قياس تستوستيرون البلازما ولكن معدله قد ينخفض قليلاً في حالات العناية النفسية. كما يجب البحث عن فرط بروتكتين الدم.

العلاج يوجه نحو إزالة العوامل المستبطنة كالعقاقير وقد يساعد ذلك في علاج الأمراض العقلية المسبقة. فإذا كان معدل تستوستيرون البلازما طبيعياً فلا جدوى من المعالجة بالاندروجين ولكن لا ضرر منه وقد يتوقعه المريض. لا يوجد علاج ناجع للأنواع الجسدية لأن الخلل مستديم في مثل هذه الحالات.

لقد تحسن علاج حالات العناية المنفردة النفسية تحسناً ملموساً بإدخال الطرق السلوكية مثل أساليب ماسترز وجونسون ولا جدوى من استعمال الهرمونات في الكثير من هذه الحالات.





## قراءة أخرى

- Burger H. & De Kretser D. (Eds) (1981) *The Testis*. Raven Press. New York.
- Federman D.D. (1985) The testis. *Contemporary Endocrinology* 2, 157.
- Fonkalsrud E.W. & Mengel W. (Eds) (1981) *The Undescended Testis*. Year Book Medical Publishers, Chicago.
- Jeffcoate W.J. (1986) Impotence: Science and sciencibility. *British Medical Journal* 292, 783.
- Lee P.A. *et al.* (1978) Micropenis. I. criteria, etiologies and classification. *The Johns Hopkins Medical Journal* 146, 156.
- New M.I. & Levine L.S. (1984) Recent advances in 21-hydroxylase deficiency. *Annual Review of Medicine* 35, 649.
- Snyder P.J. (1984) Clinical use of androgens. *Annual Review of Medicine* 35, 207.
- (Excellent charts containing the normal ranges for the stages of puberty from Tanner and Whitehouse are available from Creaseys of Hertford Ltd, Castlemead, Hertfordshire SG14 1LH.)







## الفصل الحادي عشر اضطرابات التمايز الجنسي

### Disorders of Sex Differentiation

ليس من الغريب أن نجد أن الملامح والخصائص العقلية لبعض الأشخاص لا توحى بأنهم ذكورا أو إناثا. لا يوجد معيار مبسط لتحديد الجنس وقد يكون ضروريا أن يتم تحديد الجنس بعد دراسة عدة خصائص منها النمط الجيني والعادات (النمط الظاهري) والقند والأعضاء التناسلية الداخلية والخارجية والمهرمونيات ودور الجنس. ففي الحالات الختئية intersexual قد تكون هذه الخصائص غير منسجمة. التصنيف الموضح أدناه تصنيف مختصر حذف منه الأنماط النادرة.

وبما أن الأنماط الآتية وردت في مكان آخر من هذا الكتاب فلن يتم مناقشتها هنا وهي :

- ١ - الذكور ذوو الأنماط الخارجية phenotypic مع صبغيات شاذة (متلازمة كلينفلتر Klinefelter's Syndrome - الفصل العاشر).
- ٢ - الإناث ذوات الأنماط الخارجية مع صبغيات شاذة (متلازمة ترنر Turner's Syndrome - الفصل الثاني عشر).
- ٣ - المتلازمات التذكيرية masculinizing syndromes في إناث كن طبيعيات في الماضي (الفصل الثاني عشر).
- ٤ - المتلازمات الاستثنائية feminizing syndromes في ذكور كانوا طبيعيين في



## الماضي (الفصل الثاني عشر).

نجد أن القند في الجنين الأدمي الطبيعي الذي لا يزيد عمره عن ستة أسابيع نجده بدائياً ومتوسطاً بين الجنسين وبعد ذلك بقليل قد تؤدي الجينات التي تحدد الجنس والموجودة في الصبغي Y إلى تحويل القند إلى خصيتين. أما إذا كان التركيب الجيني أنثوي يبقى القند غير مميز ولا يظهر التركيب المبيضي حتى الأسبوع الثاني عشر.

عند الأسبوع الثامن يحتوي الجنين على كل من قنوات مولر التي تتطور إلى أعضاء تناسلية داخلية أنثوية وقنوات وولف التي تتطور إلى أعضاء تناسلية داخلية ذكرية. وفي الأشهر التالية يكتمل نمو زوج من الأنابيب ويزول الزوج الآخر. فإذا وجدت المبايض أو إذا انعدم القند تماماً فإن المركبات الأنثوية هي التي تتكون. أما وجود خصية فيؤدي إلى النمو الذكري في ذلك الجانب. إن تنبيه قنوات وولف يأتي نتيجة للأندروجين الذي تفرزه الخصية أما زوال قنوات مولر فتسبب فيه مواد غير استرويدية وغير محددة تفرزها الخصية أيضاً.

الجنين ذو الثمانية أسابيع له أعضاء تناسلية خارجية وسطى يمكن أن تتحول إلى تركيبات ذكرية أو أنثوية. فإذا وجدت المبايض أو انعدم القند يكتمل النمو الأنثوي دون تنبيه هرموني. كما يؤدي الأندروجين من الخصيتين إلى تحويل الأعضاء التناسلية الخارجية للنمط الذكري. الأندروجينات الخارجية قد تفي بنفس الغرض. أما التنبيه بمعدلات متوسطة من الأندروجين في كلا الجنسين يؤدي إلى أعضاء تناسلية خارجية متوسطة بين الجنسين.

يمكن القول أن التمييز الجنسي المتأصل موجه نحو النمط الأنثوي إلا إذا تم تحويله تحويلاً خاصاً. إن التحكم الجيني يتأتى عن طريق القند خاصة بنمو الخصيتين المبكر. لا يوجد دليل على وجود تمييز جيني جنسي في الوطاء الأدمي أو في الدماغ.



## الخنوثة Hermaphroditism

نشأ هذا التعبير من الأساطير الإغريقية . فقد أنجب الرب هيرمافروديتس من الأبوين هيرميز وافروديت (النموذج البدئي archetypal الذكري والأنثوي) وله المميزات الجسدية لكلا الجنسين . الرب في الفن الإغريقي الروماني يرسم عادة في شكل رأس أنثوي وذيدين وأعضاء تناسلية ذكرية مما يوحي بأن أمثلة لمتلازمة كلينفلتر قد تكون أصل الأسطورة . الخنوثة كتعبير تقني يطلق على الأشخاص الذين تجتمع فيهم النسيج الخصوية والمبيضية معا أما الخنوثة الكاذبة فتعبر يطلق على الذين يتعارض فيهم القند والأعضاء التناسلية الخارجية .

### الأعضاء التناسلية الغامضة

#### Ambiguous Genitalia

تحدث نتيجة لشذوذ في نمو الأعضاء التناسلية الخارجية في الجنين مع اختلاف في درجة اندماج الطيات الشفوية labial folds وموضع الأحيال urethra وحجم القضيب . وقد سجلت أشكال متباينة كثيرة .

#### الخنوثة الحقيقية

هذه حالة نادرة للغاية تتميز بوجود قند يحتوي على كل من النسيج المبيضي والخصوية (الخصية المبيضية ovotestes) أو جود خصية واحدة مع مبيض واحد . النمط الخارجي قد يتراوح بين ذكر طبيعي تقريبا إلى أنثى طبيعية تقريبا . كما أن النمط النووي متغير أيضا .

#### الخنوثة الكاذبة الذكرية Male Pseudohermaphroditism

— الغير عائلية : هؤلاء المرضى لهم خصيتين ، داخل البطن عادة مع أعضاء تناسلية خارجية متغيرة ورحم ومبط نووي ٤٦ XY بالرغم من أن بعضها مزيجات mosaics .

— العائلية : هذا النوع يطلق عليه تعبير «متلازمة الاستثنائات الخصوي»



«Testicular Feminization Syndrome» (انظر الفصل الثالث عشر تحت  
الضهي الأولى).

#### Female Pseudohermaphroditism الخنونة الكاذبة الأنثوية

سببها المتلازمة الكظرية الجنسية في الإناث الطبيعيات (٤٦ XX).  
الإعتلال الإنزيمي يؤدي إلى إفراز الأندروجين من الكظر فيتسبب في درجات  
مختلفة من أنوثة الأعضاء التناسلية الخارجية في الجنين (انظر الفصل التاسع). أما  
الجزء الأكبر من باقي المرضى فيتأثرون بالأندروجين الذي أعطى لهم أو الذي  
تفرزه أمهاتهم أثناء الحمل وفي الأحوال النادرة لا نجد له سببا.

#### اختبار الصبغيات والكروماتين

##### Examination of Chromosomes and Chromatin

تزرع الخلايا خاصة كرويات الدم البيضاء ثم تضاف مواد تنبه تقسيم  
الخلايا ثم يوقف تقسيم النواه في الطور التالي metaphase. تصور الصبغيات  
وتنصف بشكل معياري بمدنا «بنمط نووي». يمكن استعمال أساليب التلوين  
المختلفة للحصول على معلومات إضافية. هنالك ٢٣ زوج من الصبغيات في  
الشخص الطبيعي. تكوّن الصبغيات الجنسية زوجا واحدا منها سميت XX (في  
الأنثى) و XY (في الذكر). يصبح النمط النووي عند الإناث ٤٦ XX وعند  
الذكور ٤٦ XY. كل الخلايا الجسدية تحتوي عادة على نفس النمط النووي ولكن  
في بعض الأحيان قد نجد مجموعة أو مجموعتين من الخلايا لها نمط نووي مختلف  
يسمى بالموزيق.

التعديلات التي تطرأ على الصبغيات التناسلية هي الوحيدة ذات الصلة  
الوثيقة بالتفريق الجنسي وقد سجلت منها عدة أنواع، أكثرها شيوعا موضحة  
بالمجدول ١١ - ١. نماذج الصبغيات الجنسية التي يرد ذكرها حاليا ليست  
بالضرورة مميزة لمتلازمات اكلينيكية محددة.



جدول ١١ - ١ بعض أنماط الصبغيات الجنسية

| النوع  | التواتر            | العواقب         |
|--------|--------------------|-----------------|
| X ٤٥   | ١ : ٣٠٠٠ من الإناث | متلازمة تيرنر   |
| XX ٤٦  | —                  | أنثى عادية      |
| XXX ٤٧ | ١ : ١٦٠٠ من الإناث | غير مؤكده       |
| XY ٤٦  | —                  | ذكر عادي        |
| XXY ٤٧ | ١ : ٦٠٠ من الذكور  | متلازمة كليفلتر |
| XYY ٤٧ | ١ : ١١٠٠ من الذكور | فرط الطول       |

### الكروماتين النووي

تحتوي خلايا الإناث على نقطة واحدة مميزة داكنة اللون تحت الغشاء النووي مباشرة تسمى الكروماتين الجنسي أو «جسم بار» «Barr body». نجد أن عدد أجسام «بار» تقل عن عدد الصبغيات X بمقدار جسم واحد. لا تحتوي خلايا الذكور على جسم «بار».

يجري البحث عن الكروماتين في الخلايا الصدفية squamous داخل الخد. ونجده في ٢٠٪ إلى ٥٠٪ من الإناث الطبيعيات. هذا الاختبار تم استبداله بالتحليل الصبغي.

### معالجة المرضى ذوي الجسم الجنسي المبهم

هناك ثلاث مراحل

١ - التشخيص

٢ - تحديد الجنس

٣ - العلاج

هناك ميزات كبرى من استئصال هذه المسائل بأسرع وقت ممكن حتى يكتشف وجود أعضاء تناسلية غامضة في المريض حديث الولادة. عند ذلك يجب



أن يخطر الآباء في الحال وتجري الاستقصاءات المناسبة. فالمقايضة الهرمونية تكشف عن التنجس الكظري الولادي كما أن دراسة الصبغيات ضرورية للغاية وقد تدعو الحاجة إلى أخذ خزعة من القند ربما عن طريق فتح البطن كما أن تحديد الجنس قد لا يكون سهلا. إن حالة الأعضاء التناسلية الخارجية قد يكون العامل الأساسي الوحيد لأنه من السهل جدا أن ننشئ أعضاء تناسلية أنثوية جراحيا بالمقارنة للذكورية. إن تعاون الآباء في اتخاذ القرار أمر هام جدا وعندما يتم تحديد الجنس يمكن إجراء المرحلة الأولى من التعديل الجراحي ويتم إزالة القند الغير مناسب ويتم تسمية وتسجيل الرضيع بما يناسب ذلك. وفيما بعد يكون من الضروري إجراء جراحة إضافية وربما معالجة استبدالية هرمونية عند البلوغ. ربما يكون الأمر أكثر عسرا في كبار السن فيجب الأخذ في عين الاعتبار الجنس الظاهر للمريض ونشأته ورغباته الشخصية. وفي كل الأعمار يحتاج المريض وذووه إلى الدعم المعنوي والنفسي.

### اضطرابات التفريق العقلي الجنسي

#### Disorders of Mental Sexual Differentiation

ما هو مقبول الآن كشكل طبيعي من أشكال السلوك الجنسي خاصة الجنسية homosexuality والسحاق lesbianism والانحراف fetishism ليست لها أساس صباوي ولا تحتاج إلى معالجة هرمونية.

#### التحول الجنسي (Trans-sexualism) Gender Transfer

هذه مشكلة أكثر خطورة وليست بالتدرة التي كانت تفترض. وخلافا لما سجل في الماضي قد يتأثر بها كلا الجنسين بالتساوي. فالمرضى ذكورا كانوا أو إناثا طبيعيون جسديا من كل الجوانب ولكنهم يؤمنون إيمانا قاطعا أنهم من الجنس المضاد لتركيبهم الجسدي وهذا الاعتقاد يحدث مبكرا في عهد الطفولة ولا تصاحبه ملامح المرض العقلي وهذا الاعتقاد لا تبدله الحجج والبراهين أو العلاج النفسي مهما كان. ليس مؤكدا إن كان لهذه العلة أساس عضوي مرتبط بالبيئة الهرمونية



داخل الرحم أو أنها اضطراب نفسي مرتبط بالأحوال العاطفية السائدة في فترة الرضاعة والطفولة.

معالجتها:

نسبه غير محددة من هؤلاء الأشخاص يرفضون قبول الوضع الراهن ويرغبون في التغيير. فيبدلوا أسياءهم وثيابهم وسلوكهم إلى الجنس الذي يعتقدون أنهم يتمون إليه. ففي المملكة المتحدة إذا تم تدعيمهم بدليل طبي فإنهم يبدلون جنسهم في السجلات من أجل التأمين القومي أو من أجل التخفيف. ولكنهم لا يبدلون جنسهم عند المسجل العام. ويتمسون بالمساعدة الطبية لتحويل بنيتهم الجسدية إلى بنية الجنس المضاد. هنالك مأزق أخلاقي يواجه الأطباء في اتخاذ القرار حول حجم المساعدة التي يقدمونها هؤلاء المرضى في عملية التحويل. ولكن هنالك بعض الجراحين على استعداد تام لإجراء العملية الجراحية. إزالة الثديين والرحم والأعضاء التناسلية الخارجية الذكرية إجراءات جراحية سهلة وواضحة المعالم. ويمكن إنشاء مهبل مرض ولكن الصعوبة التي تواجههم والتي لم تذلل بعد هي بناء قضيب يؤدي وظيفته. قد تكون المعالجة الهرمونية ضرورية لتبرز الخصائص الجنسية الثانوية المرغوبة. وقد يكون من الصعب إيجاد جرعة آمنة نسبياً ترضي غرور المريض. أما النتائج والعواقب طويلة المدى فهازلت مهمة.

\* \* \*



## قراءة أخرى

- Bancroft J. (Ed.) (1982) Diseases of sex and sexuality. *Clinics in endocrinology and Metabolism* 11 (3) 597.
- Dewhurst C.J. (1975) The aetiology and management of intersexuality. *Clinical Endocrinology* 4, 625.
- Jones H.W. & Scott W.w. (1971) *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorder* 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Meyer W.J. *et al.* (1981) Physical and hormonal evaluation of transsexual patients during homonal therapy. *Archives of Sexual Behaviour* 10 (4), 347.
- Saenger P. (1984) Abnormal sex differentiation. *Journal of Pediatrics* 104 (1). 1.
- Simpson J.L. (1982) abnormal sexual differentiation in humans. *Annual Review of Genetics* 16, 193.



## الفصل الثاني عشر

### المبيض Ovary

#### التشريح

في المرأة المكتملة النمو وزن كل مبيض حوالي ٧ جرامات ويبلغ حجمه  $1 \times 2 \times 3$  سم وكل مبيض متصل بظهر الرباط العريض broad ligament بواسطة الرباط المبيضي ovarian ligament . يتكون المبيض مجهريا من محفظة capsule من النسيج الضام connective tissue المساه بالغلالة البيضاء tunica albuginea ومن تحتها القشرة التي تحتوي على الجريبات المسجاة embedded في نسيج مدعم يسمى السدى stroma . تحت القشرة نجد اللب والتقر وفي السدى نجد أنواعا مختلفة من الخلايا الخلاقية .

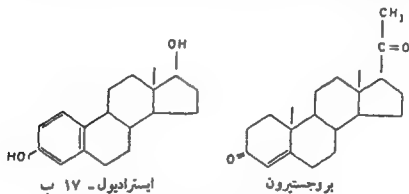
#### فيزيولوجية المبيض

يتبع المبيض ثلاثة أنواع من الاستيرويدات - الايستروجينات والأندروجينات والبروجسترون . المنشأ الخلوي هذه الهرمونات معقد ولا نفهمه تماما . قد تكون الخلايا الخلاقية مصدر الايستروجينات ولكن الجريبات النامية مصدر رئيسي لها أيضا . بعض التستوستيرون قد يتبع أيضا ولكن معظمه يتكون بالإنقلاب الخارجي . أما البروجسترون فمصدره الأساسي الجسم الأصفر . الايستروجين الرئيسي الذي يفرزه هو الايستراديول oestradiol (شكل ١٢ - ١) ولكن الايسترون oestrone يوجد في البلازما أيضا بنفس التركيز . يفرز المبيض



بعض الايسترون وبعضه يتكون بتحويل الايستراديول والبعض الآخر بتحويل الايستيرويدات الأخرى.

إن إفراز الهرمونات المبيضية يتحكم في الهرمون الملون والهرمون موجه الجريبات اللذان يفرزهما النخامي الأمامي خاصة الهرمون موجه الجريبات، مع تموجات كبيرة خلال الدورة الحيضية (انظر الفصل الثالث عشر). إن ايستراديول البلازما أقل التصاقا بالغلوبيولين اللاصق للهرمونات الجنسية من التستوستيرون ولكنه أكثر التصاقا من التستوستيرون بالألبومين. استقلاب الايستراديول يحدث أساسا في الكبد ويتحول إلى مركب آخر أقل فاعلية وهو الايستيرون الذي يقترن بحمض الغلوكورونيك glucuronic acid ويفرغ في البول. أما البروجستيرون فيتحول إلى بريغنانيدول ويفرغ في البول في شكل غلوكورونيد أيضا.



شكل ١٢ - ١ تركيب الايستراديول والبروجستيرون

### وظائف الايستيروجينات

تجدها في الجدول ١٢ - ١. أن وظائف الايستيروجينات الاصطناعية كالمسترانول تختلف كثيرا عن وظائف الايستيروجينات «الطبيعية» الحيوانية منها والأدمية ولكنها ليست متطابقة تماما. فهنا للتأثيرات النفسية للايستيروجينات مازال ضئيلا وأهميتها في الكرع والمقدرة على الايغاف orgasm مازالت مبهمه. مخاطر استعمال الايستيروجينات دوائيا كموانع حمل فموية مثلا سيتم بحثها في الفصل الثالث عشر.



جدول ١٢ - ١ الوظائف الفيزيولوجية للاستروجينات

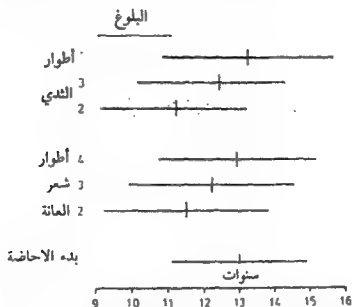
|                 |  |
|-----------------|--|
| في البلوغ       | طفرة في النمو الخطي وإنصهار المشاشه وتوسعة الحوض<br>نمو الشعر العاني والإبطي<br>تضخم الثدي والحلمه<br>تضخم الأعضاء التناسلية الخارجية<br>استهلال الحيض والحفاظ عليه (بالبروجستيرون)<br>زيادة الدهن تحت الجلد |
| وظائف نفسيه     | تساند الكرع؟   |
| وظائف استقلابية | يزيد التصاق الهرمونات في البلازما  |
| محافظه          | قد يسبب احتباس الملح<br>تحافظ على غشاء المهبل المخاطي والإفرازات المهبلية كما تحافظ<br>على الرحم ونسج الثدي<br>تحافظ على حجم الهيكل<br>تضخم الثدي  |
| في الذكور       | (ضمور الخصيتين وزوال الكرع عن طريق كبت الهرمون موجه<br>القند وغياب الأندروجين)   |

البلوغ الطبيعي Normal Puberty

يعتقد أن الوطاء في الطفولة حساس نسبيا للاستيرويدات الجنسية وربما يشمل ذلك الأندروجين الكظري. يستهل البلوغ بانخفاض حساسية الوطاء مما يؤدي إلى إطلاق الهرمون المطلق للمهرمونات موجهة القند وهذا يؤدي إلى إفراز الهرمونات موجهة القند التي تنبه المبايض. من العلامات المبكرة للبلوغ ظهور براعم الثدي breast buds وآثار الشعر العاني pubic hair. إن مراحل وتوقيت



البلوغ بما في ذلك الحيض حددها تانر (انظر قراءة أخرى) وموضحه في الشكل ١٢ - ٢. إن التغييرات في الحلمات تغيرات مميزة، ففي المرحلة الثانية والثالثة تتضخم وتصبح منصبة وفي المرحلة الرابعة تصبح في شكل قبه بارزة في أعلى الثدي أما في المرحلة الخامسة عندما يكتمل نضج الثدي تترجع الحالة الملونة areola وتصبح في مستوى واحد مع البشرة حولها وتبقى الحليمات papillae وحدها بارزة.



شكل ١٢ - ٢ توقيت البلوغ الأنثوي. كل خط أفقي يمثل ٩٤٪ من كل الإناث الطبيعيات - أي ٣٪ يحدث البلوغ مبكراً و ٣٪ متأخراً. الخطوط الرأسية تشير إلى النواصف أي ٥٠٪ من الفتيات الطبيعيات وصلن إلى تلك الدرجة من النمو.

### الشيخوخة - الأياس

#### Ageing- The Menopause

تبدأ وظيفة المبيض في الاضمحلال حتى سن الأربعين وتقل الخصوبة منذ ذلك الحين بالرغم من بقاء الدورة الحيفية. قصور المبايض النهائي يحدث فجأة نسبياً، على مدى سنة أو سنتين. في هذه الأثناء يصبح نضوج الجريبات نادراً ثم يتوقف تماماً ولكن الإباضة العرضية قد تستمر لبضعة أشهر. قبل الأياس ببضعة أشهر يبدأ إفراز المبايض للأستروجين في الانخفاض ويستمر هذا الانخفاض إلا



إن يتوقف الإفراز كليه تقريباً . ومنذ ذلك الحين يستمر الحفاظ على معدلات الاستروجين (في كثير من النساء قد تكون المعدلات مرتفعة) بواسطة الاستيرويدات المستمدة من الكظر . إن أسباب القصور الميضي غير معروفة ولكن يعتقد أنه يحدث نتيجة لتغيرات أولية تطراً على القند وهناك استجابة سريعة من قبل النخامي الأمامية فيرتفع معدل الهرمون منبه الجريب FSH إلى حوالي عشرة أضعاف معدلاته قبل الأياس ويرتفع معدل الهرمون الموتن ضعفين تقريباً .

### Consequences of the Menopause عواقب الأياس

#### الأعراض

إن التغيرات الحديثة التي تطراً على السلوك الاجتماعي والعلاقات بين الجنسين واكبتها اهتمام متزايد بالأياس وعلاجه . أعراض كثيرة نسبت للإياس ولكن بعضها أكثر تحديداً من البعض الآخر .

#### Hot Flashes الببغات الساخنة

أكثر من ٩٠٪ من النساء يعانين من هذه الببغات عند توقف الحيض وتستمر هذه الببغات فترة سنتين أو ثلاث ثم يقل تواترها إلى أن تتوقف . الببغات الساخنة المميزة تبدأ بشعور كره في الأرجل يصعد إلى الجسم ويتبعه شعور بالدفء في بشرة الوجه وأعلى الصدر مصحوب باليخ الظاهر والعرق الذي يستمر لعدة دقائق . قد تحدث هذه الببغات في أي وقت من الأوقات وقد توظ المرأة من النوم . كما أن تواترها يختلف من شخص لآخر وقد يتراوح تواترها من واحد إلى أكثر من عشرين في اليوم وقد تسبب حرجاً جنسياً للمرأة . يبدو أن سببها زعزعة المحرك الوعائي المرتبطة بالانخفاض المفاجيء في معدلات الاستروجين .

#### الأعراض العقلية

بالرغم من أن العديد من الأعراض مثل التعب والاكتئاب والميوجيه



نسبت للإياس إلا أنها ليست من مميزات الإياس وهي تصيب نسبة ضئيلة من النساء إذا ما قورنت بالبيغات الساخنة وليست مرتبطة دائما بتوقف الحيض . بالرغم من ذلك فإن العديد من النساء يشعرن باعتلال الصحة لفترة قد تمتد لعدة سنوات وفي ذلك الحين قد تكون التغيرات المرتقبة في السن والأحوال المنزلية عسيرة يصعب عليهن تحملها .

### التهاب المهبل Vaginitis

من أسوء وأشق عواقب الإياس هو انخفاض افرازات عنق الرحم والمهبل مع ضمور الغشاء المهبل . تؤدي هذه التغيرات إلى عسر الجماع dyspareunia وربما إلى الخمج المهبل .

### النشاط الجنسي

بعد الإياس ينخفض النشاط الجنسي تدريجيا ولكن تغطه بالمقارنة مع معدلات الأندروجينات والايستروجينات لم يحظ بما يستحقه من اهتمام ومن الواضح أن الكسر والقدرة على الايفاف orgasm لا يتأثران بمعدلات الايستروجين خاصة لدى المرأة التي كانت تتمتع بحياة جنسية مرضيه من قبل ولم تتعرض إلى وطأة عقلية رئيسيه .

### الصحة العامة

أما فيما يختص بالصحة العامة فإن أخطر عواقب انخفاض معدلات الايستروجين هي تردي الشرايين والهيكلي العظمي ويتضح أن للايستروجينات حتى موعد الإياس تأثيرا وقائيا على بطانة الشرايين وعلى أجهزة التجلط حتى أن معدل حدوث الأمراض الشريانية الغالقة خاصة في القلب متدن جدا في منتصف العمر في النساء منه في الرجال ، أما بعد الإياس فتزداد النسبة تدريجيا حتى تصبح متساوية تقريبا في كلا الجنسين عندما تتقدم السن . أما كثافة العظام فتبقى طبيعيه في كلا الجنسين إلى منتصف العمر ثم تضمحل تدريجيا بدون انقطاع . ويحدث هذا بسرعة أكبر في النساء ربما لفقدن الاستيرويدات الجنسية بطريقه فجائيه . من المشاكل المزعجه الزباء hirsutes المتزايد في الشفه العليا والوجه .



إن معالجة الإيأس وما يصحبه من أعراض بالعلاج الهرموني الاستبدالي وجدت ما تستحقه من اهتمام متزايد في السنوات القليلة الماضية. إن فهمنا للإيأس قديما وحديثا يخضع لمراجعة دقيقة ولكننا نفتقر للبيانات المحكمة.

للايستروجينات فاعليه مميزه في تخفيض حدة البيغات الساخنه ولكن فاعليتها في أعراض الإيأس الأخرى مشكوك فيها وقد سجلت استجابات غفل placebo كثيره. يمكن تخفيف حدة التهاب المهبل بالايستروجينات الموضعيه أو المجموعيه systemic. إن قيمة العلاج طويل المدى بالايستروجين لمنع تخلخل العظام وتحسين حاله الصحه لم يثبت بعد وأمان استعمالها مازال مدارا للشك. الخطه التاليه تعتبر حلا وسطا معقولا:

١ - إذا طغت الأعراض العامة فإن طمأنة المريض والتعاطف معه أمور ضرورية. قد يحتاج المريض لبعض العقاقير النفسيه لعلاج الاكتئاب فإذا استمرت الأعراض يمكن تجربه الايستروجين الفموي.

٢ - إذا كانت البيغات الساخنه مزعجه قد يساعد استعمال الايستروجين الفموي.

٣ - يمكن علاج التهاب المهبل بالايستروجين الموضعي وتعتمد فائدته على مدى امتصاصه في الجسم.

٤ - يحظر استعمال الايستروجينات إذا كانت المرأة تعاني من داء القلب الاقناري أو الخثار الوريدي أو الشرياني أو مرض الشدي الحثيث أو إذا زاد عمر المريضه عن ٦٠ سنه. غير أن الجدال مازال قائما حول الحد الأعلى للعمر.

٥ - يعطي الايستروجين المجموعي systemic لفترة محدده فقط وتعتبر فترة ثلاث إلى خمس سنوات فترة معقوله (تفاصيل الخطط العلاجيه والتحفظات موضعه أدناه).

٦ - من الضروري ألا نفترض أن الأعراض التي تظهر وقت الإيأس هي بالضرورة منسوبه إليه بل يجب أن نضع في عين الاعتبار كل الاحتمالات الأخرى.



## تقييم الوظيفة المبيضية Assessment of Ovarian Function

### المهرمونات

إن قياس معدلات الايسترايول والبروجستيرون في البلازما هو خير اختبار لإفراز الهرمونات المبيضية ويجب الربط بين نتائج هذا الاختبار ومرحلة الدورة الحيضية التي أخذت فيها عينات الدم (انظر الفصل الثالث عشر) كما يمكن دراسة الاستجابة المبيضية للهرمون موجه القند ولكن هذا الإختبار لا يستعمل روتينياً. إن العلاقة بين إنتاج الايستروجين المبيضي وإفراز الهرمون الملوتن النخامي ليست وثيقة بالمقارنة مع العلاقة بين الهرمون الملوتن والأندروجينات. لذا فإن معدلات الهرمون الملوتن مرشد ضعيف للوظيفة المبيضية.

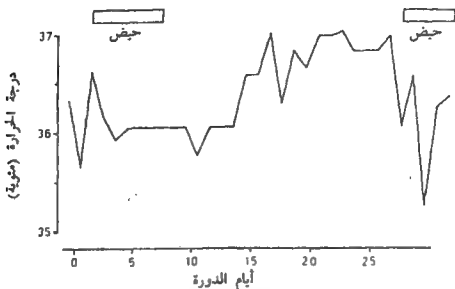
### الجرينات والجسم الأصفر Follicles and Corpus Luteum

من الإختبارات الراسخة منذ أمد بعيد للتقصي عن الإباضة هو مخطط الحرارة القاعدية basal temperature (شكل ١٢ - ٣). يطلب من المريضة قياس الحرارة وتسجيلها صباح كل يوم عند الاستيقاظ من النوم طول مدة الدورة الحيضية. بعد يوم أو يومين من الإباضة ترتفع الحرارة حوالي ٠,٥ درجة مئوية وتستمر على هذا المستوى حتى بداية الحيض. إن إرتفاع الحرارة القاطع هو خير دليل للإباضة ولكن التخطيط الغير محدد لا يعني شيئاً لأن إرتفاع الحرارة قد لا يحدث في بعض الدورات الإباضية الطبيعية.

أن أفضل وأبسط إختبار كيميحيوي هو قياس معدلات البروجستيرون في البلازما. فإذا زاد معدله عن ٢٥ نانومول في اللتر الواحد بين اليوم الثامن عشر واليوم الثاني والعشرين من الدورة (اليوم الأول هو بداية الحيض) يعني ذلك وجود الجسم الأصفر الذي يؤكد الإباضة. كما أن خزعه بطن الرحم -endometrial biopsy التي تظهر الطور الإفرازي لها نفس الدلالة. يمكن مراقبة تطور



الجريب وتحديد موعد الإباضة بدرجة عالية من الدقة باستخدام الاختبارات فوق الصوتية.



شكل ١٢ - ٣

رسم بياني للحرارة القاعدية الطبيعية موضحاً ارتفاعاً أبيضاً في اليوم الرابع عشر من الدورة الحياتية.

## أمراض المبيض

### الأورام

إن الأورام المبيضية شائعة ولكن الغالبية العظمى منها خاملة. الأورام التي تفرز هرمونات عادة ما تكون حميدة. الأنواع الرئيسية موضحة في الجدول ١٢ - ٢. الأورام التي تفرز الأندروجين تسبب التراجيل أما الأورام التي تفرز الأيستيروجين أو الهرمون موجه القند المشيمائي تؤدي عادة إلى بلوغ مبكر جزئياً.



## جدول ١٢ - ٢ الأورام المبيضية النشطة

| ملاحظات            | اسم الورم             | الهرمون الذي تنتجه                           |
|--------------------|-----------------------|--|
| -                  | خلايا القريب المحيية  | ايسروجين                                     |
| -                  | Granulosa-theca cells |  |
| أكثر أورام الكظر   | مذكوروم               | أندروجين                                     |
| الترجلية شيرعا     | Arrhenoblastoma       |  |
| -                  | Gonadoblastoma        | الأرموم القندي                               |
| -                  | Hilal Cell            | خلية تقيرية                                  |
| من مرتكزات الخلايا |                       | خلية كظرية                                   |
| خيث                | Teratoma              | مسخوم  |
| حميد               | Teratoma              | مسخوم  |
|                    |                       | الهرمون موجه القند<br>المشيائي<br>التبروكسين |

### القصور القندي الأنثوي Female Hypogonadism

إن تصنيف العيوب المبيضية لم يكتمل بعد وغير مرض كما أن التصنيفات المرضية والسريرية قد تكون متعارضة.

### القصور المبيضي الأولي

ملاعه السريرية مرتبطة بعمر المريض عند حدوث العيب.

البداية المبكرة (أي قبل البلوغ)

قد تتضرر المبايض الطبيعية قبل البلوغ بالعوامل الخارجية كالعقاقير السامة للخلايا وتكاد لا تتضرر بالأمراض المكتسبة لذا فإن القصور المبيضي المبكر هو نتيجة للقصور في النمو في أغلب الحالات.

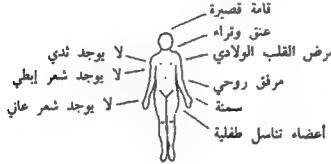


## خلل تكون القند Gonadal dysgenesis

يسمى أيضاً «متلازمة تيرنر Turner's Syndrome» ولكن المصطلح الأفضل متنازع عليه.

### الملامح السريرية

من الملامح السريرية المميزة ببطء النمو واختفاق البلوغ. في بعض الأحيان يمكن أن يشبه في الحالة عند الولادة لوجود شذوذ ولادي أو وذمه ليمفية lymphoedema في الأطراف. لقد شوهدت شواذ وليدية عديدة مع خلل التكون المبيضي ولكن أهمها العنق القصيرة الوتراء webbing والصدر الدرعي shield chest والمرفق الروحي cubitus valgus (زيادة الزاوية الحاملة) ومرض القلب الولادي بما في ذلك تضيق بروز الأهر coarctation of the aorta (شكل ١٢ - ٤). أغلب المرضى عند البلوغ قصار القامة، مع زيادة في الوزن وقوى عقلية طبيعية ولكن بدون الخصائص الجنسية الثانوية. فالرحم صغير والأعضاء التناسلية الخارجية طفلية infantile.



شكل ١٢ - ٤

يوضح البلوغ المتأخر وبعض ملامحه المرتبطة بخلل التكون المبيضي.

### المرضيات والسببيات

في الحالات النادرة لا نجد سبباً للضمور المبيضي لكن في جميع الحالات تقريباً نجد شذوذاً في الصبغيات التناسلية. في ثلاثة أرباع المرضى نجد النمط



النووي ٤٥ XO ويحل محل المبيض شريط من النسيج الضام بدون خلايا جنسية أما بقية المرضى «مزيقون mosaics». بالإضافة إلى ذلك نجد أنماطاً كثيرة من الشذوذ الصبغي الجنسي. ربما تكون المبايض موجودة ولكنها ضامرة بدرجات متفاوتة ولا توجد فيها خلايا جنسية وليست لها وظائف هرمونية.

التشخيص

إن إثبات وجود غط نووي غير طبيعي هو بذاته أهم اختبار فإذا تعدت الفتاة سن البلوغ الطبيعي نجد أن معدل الهرمون موجه القند في المصل خاصة الهرمون منه الجريب مرتفع ولكن كل الوظائف الصاوية الأخرى طبيعية بما في ذلك إفراز هرمون النمو. أما في الأطفال صفار السن لا نجد شذوذاً هرمونياً البتة. قد تكون اختبارات تنبيه المبيض غير طبيعية ولكن قد لا يكون هناك مبرر لها. في قلة من المرضى بالرغم من أن الصبغيات قد تظهر طبيعية ظاهرياً إلا أن تنظير جوف البطن قد يكون ضرورياً للفحص وأخذ خزعة من المبيضين.

#### العلاج

في البداية قد تحتاج المريضة وأقرباؤها إلى كثير من العطف والمساندة ولكن سرعان ما يقبلون بواقع الأمر ويجب أن يوضح لهم أن الخصوبة مستحيلة في هذه الحالات. الغرض من العلاج الاستبدالي هو الحصول على بلوغ طبيعي ظاهرياً. هنالك بعض الشك حول متى يبدأ العلاج (انظر ص ٢٩٣ للنقاش والجراعات). العلاج طويل الأمد حتى سن الإياس الطبيعي محبب ربما للوقاية ضد تخلخل العظام المبكر ولكن بعض الفتيات يتناهن الملل فيتوقفن عن العلاج فيؤدي ذلك إلى تراجع ونكوص بطيء في الثديين والشعر العاني.

#### الاستهلال المتأخر

الملل الظاهر هو الإياس الطبيعي الذي يحدث دائماً حوالي سن الخمسين سنة ولكن لأسباب غامضة قد يحدث مبكراً حتى في سن العشرين أو الثلاثين سنة. وقد يكون السبب في الإياس هو المعالجة الطبية بعد تدمير المبايض بالجراحة أو الإشعاع.



إن تشخيص الإيلاس واضح من شكوى المريض ولكن في حالة الشك أبسط اختبار هو قياس معدل الهرمون موجه الجريب في البلازما. فالارتفاع الملحوظ في معدل الهرمون يثبت التشخيص.

### الخلل الوظيفي المبيضي الأولي

#### Primary Ovarian Dysfunction

كثير من المرضى يبدو عليهن أنهن يعانين من الخلل الوظيفي المبيضي الأولي ولكن يحتمل أن يكون السبب خللاً في إفراز الهرمون موجه القند في بعض الأحيان. إن العلة لا تصل إلى درجة الاخفاق المبيضي، وبالرغم من أن إفراز الايستروجين يبقى طبيعياً إلا أن نضج الجريبات الدوري يضطرب فيؤدي إلى دورات أباضية غير منتظمة أو دورات لا أباضية anovulatory. يبدو أن هناك العديد من مثل هذه الحالات ولكنها لم تصنف تصنيفاً جيداً بالإضافة إلى تنوع النسجيات المبيضية.

#### متلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome

من أكثر حالات الخلل الوظيفي المبيضي ثبوتاً هي المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary. المعروف بمتلازمة «استين ليفتال» Stein-Leventhal Syndrome. من خصائص هذه المتلازمة قلة الطمث oligomenorrhoea أو الضهي amenorrhoea والعقم والشعرانية (الزيب) (انظر الفصل التاسع) وربما السمنة والتراجل virilization أيضاً ولكن الملامح السريرية متغيرة. فالمبيض متضخم وسطحه أملس رمادي البياض. نسيجاً نجد أن الغلالة البيضاء tunica albuginea سمكية مع تليف تحت المحفظة وكيسات جريبية متعددة وقد يكون بعضها ضخماً. وتوجد عدة جريبات رتقية atretic والغلالة الباطنة للقراب الجريبي theca interna مفرطة التنسج hyperplastic. والسائل الكيسي يحتوي على استيرويدات غير طبيعية. أما التغيرات الكيميائية فقابلة للجدل ولكن اندروجينات البلازما مرتفعة نوعاً ما كما أن الهرمون الملوتن في البلازما مرتفع



أيضاً. أن استجابة الهرمون الملوتن للهرمون المطلق عالية كالتي نجدها في الطور الأصفرى luteal phase الطبيعي ومن الحكمة أن يبنى التشخيص على وجود مورفولوجيا مبيضية غير طبيعية إما بواسطة الجهاز الفوق صوتي أو في خزعة مبيضية.

في نسبة كبيرة من المرضى أدى العلاج بالكلوميفين إلى الحمل ولكن لا يوجد انفراج طويل الأمد للملامح الأخرى للمتلازمة. أما الإزالة الاسفينية wedge resection الجراحية فلن تعد تمارس. لكن المعالجة بجرعات الكورتيكوستيرويدات المكتبة أو بالايستروجين والبروجسترون أو العلاجين معاً فوصي البعض باتباعها. ربما يكون هنالك ارتباط بين هذه المتلازمة والوظيفة الكظرية ولكن هذا الرباط لم يحدد بعد.

### الخلل الوظيفي المبيضي الثانوي

#### Secondary Ovarian Dysfunction

هذا المصطلح يطلق على الاضطراب المبيضي الناتج عن عيب في إفراز الهرمون موجه القند. هذه الحالات تظهر في شكل اخفاق في البلوغ أو عيب في وقت لاحق مصحوب بقلة الطمث الثانوي أو الضهي والعقم ويساكنه في بعض الأحيان عيب نخامي عام أو تراجل.

قصور إفراز الهرمون موجه القند (انظر الفصل الثامن)

أي من اضطرابات النخامي والوطاء العديدة التي تؤدي إلى قصور عام في إفراز هرمونات النخامي الأمامية تسبب قصوراً مبيضياً والملاحح السريرية يطغى عليها نقص الهرمونات الأخرى خاصة نقص هرمون النمو عند الأطفال الذي يؤدي إلى قصر القامة ونقص هرمون منه الدرقية فيسبب قصور الدرقية الثانوي. القصور المنفرد للهرمون منه القند قد يحدث أحياناً ولكنه نادر.



## كبت النخامي

أسبابه هي :

- ورم مبيضي أو كظري مفرز للأندروجين . يؤدي إلى التراجع مع تضخم البظر clitoris والشعرانية (الزيب) وضمور الثدي والرحم والضحى .
- تناول الأندروجينات أو الاستيرويدات الابتنائية .
- المتلازمة الكظرية الجنسية (انظر الفصل التاسع)
- تظهر عادة عند الولادة وفي بعض المرضى يكون العيب جزئياً ولا يتضح في فترة الطفولة وقد يكون مكتسباً أكثر منه ولادياً ويظهر في شكل ضهى أولي وشيء من التراجع .

— الاعتلالات الصبوية endocrinopathies

الضحى الثانوي مألوف في داء كوشنغ وربما يكون ناجماً عن كبت الهرمون موجه القند بالأندروجين الكظري . أن الوظائف الدرقية المختلة تؤثر على المبيض فالعقم مألوف في فرط الدرقية وقد تكون غزارة الطمث menorrhagia من الملامح البارزة لقصور الدرقية .

## خلل النخامي الوظيفي

هناك عدة أحوال يضعف فيها إطلاق الهرمون موجه القند ربما نتيجة لعله في الوظائف الوطائية في أغلب الأحيان .

والأسباب تشمل :

- أسباب نفسانية - الاكتئاب - الصدمة العاطفية والقهم العصبي anorexia nervosa
- السمّة .
- أمراض جسدية وخيمة
- موانع الحمل الفموية
- الأورام المخية cerebral tumours
- (انظر النقاش الإضافي في الفصل الثالث عشر)



## البلوغ المتأخر

### Delayed puberty

يعني إخفاق غو الخصائص الجنسية الثانوية وإخفاق بدء الإحاضة .  
الضهي الأولى كمشكلة اكلينيكية سيتم بحثها في الفصل الثالث عشر .  
أسباب البلوغ المتأخر تشمل :

- أسباب بنوية - قد تكون عائلية مع قصر القامة والنمو الجنسي الطبيعي مستقبلاً .
- انخفاض وزن الجسم .
- الأمراض المزمنة العامة كالربو والمرض البطني coeliac disease
- خلل التكون البيضي ovarian dysgenesis
- القصور النخامي : مشتملاً على قصور النخامي الشامل وعوز الهرمون موجه القند المنفرد .
- متلازمات نادرة - تشمل المتلازمة الكظرية الجنسية .

### المعالجة

الخطوة الأولى هي مقارنة عمر الفتاة ومرحلة نموها الجنسي مع المعدلات الطبيعية (انظر قراءة أخرى والشكل ١٢ - ٢) ومقارنة طول الفتاة مع لوائح النمو الطبيعي (الفصل الثامن) . الفحص الحوضي والفوق الصوتي قد يثبت وجود الأعضاء الحوضية أو عدمه .

لا يوجد اختبار يتكهن باستهلال البلوغ لذا من الضروري اتباع اسلوب مرئ . فيما يلي خطة عمل يمكن اتباعها :

- ١ - إن لم يتأخر البلوغ أكثر من المثري الثالث 3rd percentile في فتاة طولها طبيعي وليست لديها عاهة جسدية فمن الأسلم طمأنتها والاستمرار في مراقبتها .
- ٢ - إذا تأخر البلوغ تبدأ الاستقصاءات حتى في غياب العاهة الجسدية . إذا



واكب البلوغ المتأخر قصر في القامة فهذا أمر هام يوجي بخلل التكون المبيضي أو العيب النخامي . ومن أهم الاستقصاءات تحليل الصفيات والصور الشعاعية للجمجمة ومقايضة الهرمون موجه القند والكورتيكوستيرويد والتيروكسين في البلازما . وقد تدعو الضرورة لفتح البطن .

٣ - في غياب دليل لعب مبيضي أولي مع انخفاض في معدل الهرمونات الموجهة للقند فإن اختبار الهرمون المطلق للهرمون موجه القند قد يظهر استجابة نخامية وفي هذه الحالة يكون البلوغ المتأخر بنويًا .

٤ - إذا كانت كل الاستقصاءات سالبة هنالك شك حول الموعد الذي يجب فيه تحريض البلوغ بالاستروجينات . إذا كانت الفتاة قصيرة القامة هنالك مخاطرة في العلاج المبكر إذ أنه قد يحد من طول الفتاة عند اكتمال نموها نتيجة للانصهار المشاشي epiphyseal fusion ومن غير المعروف هل سيتعارض العلاج المبكر مع الوصول إلى البلوغ الطبيعي الذي تأخر نتيجة لأسباب بنوية ولكن تأجيل العلاج قد يؤدي إلى المشاكل النفسية لدى الفتاة وقلق الآباء . لذا لا يمكن وضع قاعدة ثابتة ويجب بحث كل حالة على حدة . في حالة البلوغ المتأخر البنيوي قد يكون من الضروري إعطاء العلاج بين سن ١٥ - ١٦ سنة ولكن إذا وجد عيب دائم فيمكن تحريض البلوغ مبكراً خاصة إذا كان الطول طبيعياً .

٥ - إذا تقرر تحريض البلوغ فمن الأفضل أن يبدأ العلاج بجرعة فموية صغيرة من الايستروجين يومياً مثل اتينيل ستراديول ٥ ميكروجرامات وترفع الجرعة تدريجياً خلال ١٢ شهراً لتقلد البلوغ الطبيعي قبل التحول إلى إعطاء الايستروجين والبروجسترون دوروياً لتحريض الحيض .

#### البلوغ المبكر Precocious

له شكلان - الكامل والجزئي



## الشكل الكامل

يعني بلوغ كامل مع زيادة مفاجئة في الطول وتقدم في العمر العظمي وحدوث الحيض ولا يمكن حدوثه إلا عن طريق محور وراثي - نخامي دوري طبيعي . وقد تكون الفتاة خصيية .

أسبابه :

- الغامض - وهو النوع الأعم وسائل نسبياً بين الفتيات .
- الأورام العائية الوطائية Hypothalamic hamartomas
- موه الرأس Hydrocephalus والاضطرابات المخية الأخرى .
- متلازمة فيل البرايت Weil-Albright Syndrome وتشمل خلل التنسج الليفي العظمي المتعدد Polyostotic fibrous dysplasia وتلون البشرة اللطخي .
- قصور الدرقية .

## الشكل الجزئي

يعني نمو الخصائص الجنسية الثانوية ونمو الهيكل العظمي المتعجل وربما التزف الرحمي الغير منتظم وليس الحيض الدوري .

أسبابه :

- الأيستروجين الخارجي exogenous oestrogen (عن طريق الخطأ) .
- أورام المبيض أو الكظر (نادرة) التي تفرز الأيستروجين .
- الأورام التي تفرز الهرمون موجه القند (نادرة) .

## معالجة البلوغ المبكر

إن المقارنة مع المعدلات الطبيعية (شكل ١٢ - ٢) تظهر إن كان البلوغ مبكراً أم لا . فإذا كان مبكراً وجب إجراء الاستقصاءات . قد يكون تاريخ العائلة مهماً وبالفحص الجسدي يجب البحث عن دليل للتأرجل والورم المبيضي أو



الكظري . الأشعة السينية للجمجمة مهم . فإذا وجد سبب مستبطن يجب توجيه العلاج نحوه . يجب علاج البلوغ المبكر البنيوي للحد من المشاكل النفسية الظاهرة وزيادة الطول مستقبلاً نتيجة لتأخير الانصهار المشائي كما يجب إعطاء العقاقير التي تكبت إفراز الهرمون موجه القند . فقد استخدم لهذا الغرض أسيتات المديروكسيبروجستيرون استخداماً واسعاً ولكن ربما يكون الدانازول أفضل منه .

### المعالجة بالايستروجين

يمكن استعمال الايستروجين بثلاثة طرق :

- ١ - للاستبدال في حالة القصور المبيضي الذي قد يكون ولادياً أو نتيجة للإصابة أو نتيجة للإياس الطبيعي .
- ٢ - لمنع الحمل أو لتنظيم الدورة الحيضية .
- ٣ - دوائياً (في جرعات كبيرة)

إن مخاطر استعمال الايستروجين كمنع للحمل تمت دراستها دراسة مستفيضة (انظر الفصل الثالث عشر) ولكن هل تحدث هذه المخاطر عندما يعطى الايستروجين في جرعات استبدالية هذا أمر مازال مبهماً . أن الجرعات الكبيرة من الايستروجين تحمل بين طياتها ازدياداً في المخاطر من الإصابة بالانصمام الخثاري thrombo-embolism .

### الاحتياطات

قبل البدء في المعالجة بالايستروجينات يجب التفصي في تاريخ المرض واجراء فحص سريري للبحث عن موانع الاستعمال الآتية :

موانع مطلقة :

- سرطان الثدي
- سرطان بطانة الرحم



– فرط التنسج البطاني الرحمي .

موانع نسبية :

– حدوث احتشاء قلبي في الماضي أو سكتة أو انصمام خثاري .

– السمّة

– الافراط في التدخين

– ارتفاع ضغط الدم

– فرط دهن الدم الحاد

– التهاب حديث في الكبد أو إعتلال وظائف الكبد المزمن .

أي الايستروجينات يستعمل ؟

مازال الجدل قائماً حول الايستروجينات الطبيعية (المستخرجة من بول الخيل) هل هي أكثر أمناً من الأيستروجينات الاصطناعية حتى لو كان الايستروجين الطبيعي هو الايسترايول - الهرمون البشري . ربما تكون الاختلافات نظرية أكثر منها حقيقة ومن المؤكد أن كلا النوعين فعال علاجياً . الايستروجينات الطبيعية باهظة الثمن لذا يفضل استعمال الاتينيل ستراديول .

البروجسترون

مساعداً في المراحل الأولى لتحريض البلوغ يجب ألا يعطى الايستروجين منفرداً لفترة طويلة لأي امرأة رحمها سليم . لأن هذه المعالجة تؤدي إلى فرط تنسج بطانة الرحم مما يزيد احتمالات الإصابة بسرطان الرحم إلا أن إعطاء البروجستوجينات لمدة ٧ أيام على الأقل في كل دورة شهرية تزيل هذه الخطورة .

الاستعمال الاكلينيكي

لا توجد مخاطر تذكر لعلاج الإناث صغار السن بالايستروجين بدون فحص مبدئي إذا كان ذلك يسبب بعض الحرج ولكن عند كبار السن لا بد أن



يؤخذ تاريخ طبي ويسجل ضغط الدم ويفحص الثديان والحوض.

مراجعة المريضة كل ستة أشهر وقياس ضغط الدم وفحص الثديين مرغوب فيها. مازال الجلد قائماً حول أخذ خزعة مبدئية من بطانة الرحم عند النساء بعد الاياس لكنها ربما تكون غير ضرورية.

#### الجرعات

لتحريض البلوغ يبدأ العلاج بجرعة اتينيل ستراديول فموية يومية بمقدار ٥ ميكروجرام وتزداد هذه الجرعة على مدى سنة كاملة بعدها يعطى المريض الايستروجين والبروجستيرون دوروياً. مستحضرات موانع الحمل الفموية قد تكون مناسبة لذلك (انظر الفصل الثالث عشر). يستحسن أن تكون الجرعة اليومية من الاتينيل ستراديول ٣٠ ميكروجرام أو مايعادلها.

في حالة المرضى بعد الاياس يفضل مستحضرات الايستروجين والبروجستيرون الدورية الموحدة وتوجد عدة مستحضرات تجارية مناسبة. لا توجد أدلة قاطعة تؤيد استعمال نوع خاص من البروجستيرون ولكن الاتجاه السائد هو استعمال جرعات صغيرة.

عند إزالة الرحم يصبح العلاج المستمر بالايستروجين كافياً ولا جدوى من إضافة البروجستيرون. استعملت طريقة غرس الايستروجين في بعض الأحيان مرتبطاً بالأندروجين في العلاج بعد الاياس ولكن استعماله ليس شائعاً.

الاستعمال الموضعي لبعض الكريمات التي تحتوي على الايستروجين (دينوسترول ٠,٠١٪) أثبتت فائدته في حالات التهابات المهبل التي تراكب الاياس. وبما أن الجسم يمتص الهرمون يصبح الاستعمال طويل المدى غير مرغوب فيه.

يستعمل ثنائي ايتيل الاستليسترول في علاج السرطان (انظر الفصل الرابع

عشر).



## الهرمونات الجنسية الأنثوية والسرطان

في السنوات الأخيرة أثير جدل حاد حول العلاقة بين استعمال الهرمونات الأنثوية وزيادة الخطورة من الإصابة بسرطان بطانة الرحم وعنق الرحم والثدي والمبيض . فقد نشرت آراء كثيرة متعارضة ولكن الإجماع الحالي هو:

- بطانة الرحم :  
لا توجد خطورة من إعطاء الايستروجين والبروجستيرون متحدين وبطريقة دوروية مع الترف الانتراعي withdrawal bleeding
- عنق الرحم :  
قد تزداد الخطورة مع الاستعمال الطويل لموانع الحمل الفموية ولكن لا يوجد دليل على ذلك في النساء بعد الایاس .
- الثدي  
يزعم البعض أن استعمال موانع الحمل الفموية التي تحتوي على مقدار أعلى من البروجستيرون قد يزيد من خطورة الإصابة بالسرطان ولكن هذا الزعم فيه خلاف .
- المبيض :  
ان استعمال موانع الحمل الفموية قد يقلل من حدوث سرطان المبيض .





## قراءة أخرى

- Coney P. (1984) Polycystic ovarian disease: current concepts of pathophysiology and therapy. *Fertility and Sterility* 42, 667.
- Culter W.B. & Garcia C.R. (1984) *The Medical Management of Menopause and Premenopause*. Lippincott, Philadelphia.
- Dewhurst C.J. (1984) *Female Puberty and its Abnormalities*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Futterweit W. (1984) *Polycystic Ovary Disease*. Springer verlag, New York.
- Gambrell R.D. et al. (1983) Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 146, 696.
- Hammond C.B. & Maxson W.S. (1982) Current status of estrogene therapy for the menopause. *Fertility and Sterility* 37 (1), 5.
- Hammon C.B. & Ory S.J. (1982) Endocrine problems in the menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 25, (1), 19.







## الفصل الثالث عشر

### مبحث الغدد الصماء النسائي

### Gynaecological Endocrinology

لا شك إن السمات الصماوية لعلم الأمراض النسائية والتوليد هامة ولكن لا يمكن بحث النظرية النسائية والتوليد العامة ومعالجتها من خلال هذا الكتاب ولكن سيتم ابراز الخطوط العريضة لفيزيولوجية الهرمونات والاعتبارات الصماوية الهامة.

إن مجالات هذا الموضوع غير محده تحديدا قاطعا ولكن من الملائم أن يشمل هذا الفصل نقاش المسائل الهامة التي تعني بتدني الخصوبة في الجنسين وكذلك الشعرانية (الزيب).

#### الدوره الحيضيه الطبيعيه

إن التحكم في الدوره يعتمد على أنماط معقده من الإستجابات التلقيمية الراجعة السلبية والإيجابية ويبدو أن نضج الجزيئات له أهمية أساسيه. العرض المبسط المثالي لمراحل الدوره الأساسية موضح في الشكل ١٣ - ١.

ملحوظه: العرف المتبع هو توقيت الدوره من استهلاك جريان الدم ويطلق عليه «اليوم الأول».

للدورة أربعة مراحل:

المرحلة الحيضيه Menstrual phase: أثناء الحيض عدة جزيئات مبيضه



تبدأ عملية النضج بسلسله من التغيرات النسيجه المعقده .

المرحلة الجريبية : غو الجريبات المستمر يؤدي إلى تكوين العديد من جريبات غراف Graffian follicles ولكن معظمها يتقهقر (رتق atresia) تاركه جريبه واحده جاهزه للإباضه . أثناء فترة نضج الجريبات يرتفع انتاج الايستروجين ويزداد معدله في البلازما أيضا وتتكاثر بطانة الرحم وتزداد كمية ولزوجة المخاط العنقي . الايستروجين المتكاثر يكتب إطلاق الهرمون منبه القند ولكن مع الزيادة النهائية في حجم جريبه غراف يزداد انتاج الايستروجين مره ثانيه . ويبدو أن هنالك معدل محدد للايستروجين عند بلوغه يزيد الايستروجين من حساسية هرمونات النخامي الأمامية موجهة القند للهرمون مطلق الهرمون موجه القند مما يؤدي إلى ارتفاع مفاجيء في إطلاق الهرمون الملوتن المصحوب بارتفاع أقل في إطلاق الهرمون منبه الجريبات .

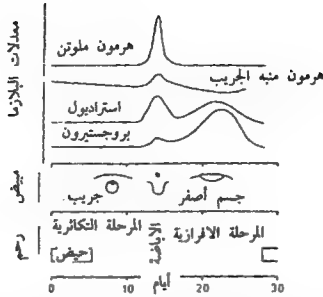
مرحلة الإباضه Ovulation phase : الإرتفاع المفاجيء في إفراز الهرمون الملوتن يؤدي إلى فتح جريب غراف فالإباضه .

المرحلة الأصفرية luteal phase : الجسم الأصفر النامي يفرز كميات متزايدة من البروجسترون فترتفع معدلاته في البلازما وتصبح بطانة الرحم افرازيه النوع . عند نهاية المرحلة الأصفرية يبدأ الجسم الأصفر في التراجع وربما نتيجة لذلك ينخفض معدل البروجسترون الذي يؤدي إلى نخر necrosis بطانة الرحم فاستهلاك الحيض .

إذا تم إخصاب البويضه فالمرحلة التالية هي :

الغرس Implantation : قد تنغرس الخلية البويضيه النامية oocyte في بطانة الرحم وبسرعة تتكون الأرومه الغازيه trophoblast التي تفرز الهرمون موجه القند المشيمي الذي الخصائص المشابه للهرمون الملوتن لذا فإنه يساند الجسم الصفر وإفراز البروجسترون فيمنع الحيض .





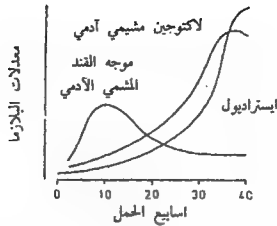
شكل ١٣ - ١ توقيت الأحداث الرئيسية أثناء الدورة الحيفية . المنحنيات التي توضح تركيز الهرمونات في البلازما تمثت وجملت مثالية . المقاييس ليست حقيقية وغير متجانسة . الهرمون الملوتن = LH . الهرمون منه الجريب = FSH . أيستراديول = E . بروجستيرون = Prog .

### الحمل

بعض التغيرات الهرمونية الهامة التي تحدث أثناء الحمل موضحة في الشكل ١٣ - ٢ وتعتمد هذه التغيرات على إنتاج الهرمونات بواسطة «الوحدة الجنينية المشيمية» «feto-placental unit» . لكل هذه التغيرات أهميتها الكبرى أثناء الحمل ولكن ستة أوجه منها جديره بالنقاش .

تشخيص الحمل : تعتمد الاختبارات على قياس الهرمون موجه القند المشيمائي . فالاختبار الروتيني يعتمد على تفاعل المستضد والضد وتراص agglutination الذريرات على شريحة أو في أنبوب . كل الاختبارات المستعملة في الممارسات العامة تعتمد على اكتشاف الهرمون موجه القند المشيمائي في البول . يفضل إجراء الاختبار في بول الصباح الباكر المركز ولكن هذا الإجراء ليس ضروريا . تصبح الاختبارات إيجابية حوالي الأسبوع السادس بعد ابتداء آخر دوره حيضيه . وقد يصبح الإختبار سلبيا في أواخر الحمل . إن اختبار المصل بالمقاييس المناعية والمقاييس المستقبلية الشعاعية radioreceptor أكثر حساسية ويكشف الحمل في أطواره الأولى .





شكل ١٣ - ٢ يوضح تركيز الهرمونات في البلازما أثناء الحمل. المنحنيات توضح التوقيت والتغيرات النسبية ولكن المقاييس ليست حقيقية. هنالك اختلاف كبير بين الأفراد. اللاكتوجين مشيمي الأدمي = HPL. الهرمون موجه القند المشيمي الأدمي = HCG.

الأمراض الصماوية في الحمل: سنتناول هذا الموضوع في الفصول المناسبة. النقطة الهامة أن معدلات الايستروجين العاليه أثناء الحمل تزيد من انتاج الغلوبيولين الحامل للهرمونات بواسطة الكبد لذا ترتفع السعة المرتبطة للهرمونات في البلازما التي تؤدي إلى ارتفاع المعدلات الاجمالية لبعض الهرمونات لذا يجب أن يؤخذ هذا في الاعتبار عند تحليل الاختبارات الصماوية التي تجري أثناء الحمل.

معالجة الحمل المرضى Management of pathological pregnancy :  
الأساليب الدقيقة والحساسة التي تستعمل لقياس الهرمون موجه القند المشيمي قيمه وهامه للتأكد من التفريغ الكامل للرحى العذارى hydatidiform mole وكذلك الإكتشاف المبكر للسرطان المشيمي.

وظيفة الوحدة الجنينية المشيمية: تنتج الوحدة الجنينية المشيمية العديد من المواد التي يمكن قياسها في دم الأم. إن الحفاظ على معدلات طبيعية من هذه المواد تتناسب مع مرحلة الحمل تشير إلى صحة الجنين أما المعدلات المنخفضة والانخفاض المفاجيء هي علامات خطرة. لهذا الغرض استعملت مقايصة اللاكتوجين المشيمي الأدمي (HPL) والايسترايول أمتعلاً واسعاً.



الإجهاض المتكرر Habitual abortion: لقد أجريت بعض المحاولات لعلاج هذه الحالات بالهرمونات الجنسية لمساندة الحمل في الفترات التي يفترض أن يحدث فيها نقص هرموني. قد يكون استعمال مثل هذا العلاج أثناء النصف الأول للحمل ضاراً بالجنين المؤث. كما أن هنالك علاقة خاصة بين الايستروجينات والسرطان الغدومي التناسلي عند الأطفال وبين البروجستيرون أو الأندروجين وتذكير الأعضاء التناسلية الخارجية الجنينية. كل هذه المخاطر مع غياب دليل مقنع وقاطع للفوائد التي تمنح من هذا العلاج أدى إلى تفادي استعمال الايستروجين لهذا الغرض وأن تستعمل البروجستيرونات في الحالات النادرة فقط.

الولادة: إن العوامل الهرمونية التي تتحكم في استهلال ويمرر الولادة يجري حالياً توضيحها وتفسيرها. ترتفع معدلات الاوسيتوسين في البلازما وتزداد معها حساسية عضل الرحم. كما أن الجنين يفرز الاوسيتوسين أيضاً. ولادة النساء اللاتي يعانين من البواله التفهه طبيعية ولا يعرف هل يعزى ذلك إلى أن الأم تحتفظ بإفراز كميات كافية من الاوسيتوسين أم أن ما يفرزه الجنين كاف لهذا الغرض. إن تسريب الاوسيتوسين الوريدي قد يساعد على تحريض الولادة.

### الثدي والألبان (در اللبن)

#### The Breast and Lactation

نمو الثدي: قبل البلوغ تبدو الحلمات ونسيج الثدي متشابهة في كلا الجنسين ولا توجد تغيرات في الذكور عند البلوغ ما عدا تضخم بسيط في الحلمات والثدي (الفصل العاشر) ثم يتقهقر بعد سنوات قليلة. أما التضخم فيما بعد قد يحدث نتيجة للإيستروجين.

من المظاهر المبكرة للبلوغ عند الإناث أن الحلمات تصبح بارزة وبلي ذلك بقليل زيادة النسيج الثديي مع نمو في القنوات المفرزة والنسيج الضام والدهن. هذه التغيرات يسببها في المقام الأول الايستروجين ولكن هرمون النمو والبرولكتين تلعب دوراً مهماً. يستغرق نمو الثدي نمواً كاملاً من ستين إلى



أربع سنوات. أما التغيير النهائي والذي قد يتأخر لعدة سنوات هو أن تتسطح هالة الثدي تاركة حليقات مركزية بارزة كالتى نشاهدها طبيعيا عند النساء البالغات.

في المرأة البالغة: يزداد حجم الثدي أثناء الدورة الحيقية ويقل حجمه بعد الحيض، وتحدث تغيرات عند تعاطي موانع الحمل الفموية. كما أن تنبئها مبالغا فيه مصحوبا بالقلق والإزعاج (ألم الثدي ووجع الثدي، mastalgia، mastodynia) قد يحدث كجزء من متلازمة سابق الحيض. (انظر صفحة ٣٠٧).

الحجم: إن أحجام ثدي الأنثى الأدمية البالغة تختلف اختلافا كبيرا وفي أغلب الأحيان غير متناظرة. لقد شوهدت مؤخرا زيادة ملحوظة في حجم الثدي ربما نتيجة لفرط الطول أو بدء الإحاضة المبكر. إن الانحراف الكبير عن المعدل الطبيعي في كلا الاتجاهين لا يتمشى مع الذوق الحديث، فتبعث في نفوس النساء انفعالات نفسية قد تتطلب مساندة طبية. لا توجد وسيلة لتخفيض حجم الثدي هرمونيا ولكن التضخم المفرط قد يبرر اللجوء إلى الجراحة الرأبئية plastic surgery. إن معالجة الثدي الصغير طبييا ليست مرضية أيضا. تعاطي الایستروجين قد يؤدي إلى زيادة ضئيلة في حجم الثدي لانه يترتب التعرض إلى المخاطر ولا فائدة تجنى من استعمال الایستروجين الموضعي. بعض التضخم قد ينجم من استعمال موانع الحمل الفموية. وقد تصبح الجراحة الرأبئية في هذه الحالات ضرورية.

الحمل: يتضخم الثدي أثناء الحمل نتيجة للتأثير الموحد لللاكتوجين الشيمى والایستروجين والبروجسترون. في البداية يتكاثر نسج الغدد يليه زيادة النشاط الإفرازى.

الإلبان (در اللبن): إن العوامل الهرمونية التي تحرض الإلبان معقدة ولكن برولكتين النخامي يعتبر عاملا هاما. ينتج اللبن الحقيقى بعد مضي حوالي يومين من الولادة ويعتمد استمرار الإلبان على الرضاع الذي يستهل منعكس قذف



اللبن milk ejection reflex عن طريق إفراز الأوسيتوسين ومحافظة على إفراز البرولكتين، وباستمرار الرضاع قد يستمر الألبان لعدة سنوات. وارتفاع معدلات البرولكتين في هذه الأثناء قد تكبت الإباضة والخصوبة نوعاً ما.

كبت الألبان: إذا توقف الرضاع يتوقف الألبان بعد أيام قليلة ولكن في هذه الأثناء قد يسبب انتفاخ الثدي بالبن بعض المضايقات للآم وقد تحتاج إلى بعض مسكنات الآم التي تفي بهذا الغرض ويمنع استعمال الأيستروجين لتفادي مخاطر الخثار أما البروموكريتين فمأمون وفعال.

### ثر اللبن Galactorrhoea

ليس غريباً أن يفرز ثدي الأنثى الغير نفاسيه non puerperal لبناً ولكن في أغلب الحالات يكون الفرز ضئيلاً لا يلفت الانتباه. لقد وجدت أسباب كثيرة لثر اللبن منبجث منها هنا أهم ستة أسباب فقط. إن مقاييسات البرولكتين تتيح الفرصة لتحديد الوسيط الهرموني للأنماط المختلفة. من الواضح أن معدلات البرولكتين العالية لا تؤدي إلى ثر اللبن في كل الحالات كما أن ثر اللبن قد يحدث مع وجود معدلات طبيعية للبرولكتين.

الأسباب الغامضة Idiopathic: هذا النوع السائد مصحوب بحيض واختصاص طبيعيين. معدل برولكتين البلازما طبيعي وثر اللبن طفيف نسبياً وكثيراً ما يمثل امتداداً طبيعياً للألبان بعد الولادة. ويفترض أن يكون السبب هو زيادة حساسية نسيج الثدي للمهرمونات خاصة البرولكتين.

أورام النخامي: العديد من أورام النخامي قد تسبب في ثر اللبن ولكن أهمها البرولكتينوما (الغندوم فارز البرولكتين عادة كاره اللون). الكثير من الغندومات التي صفت من قبل بأنها «غير فارزه» هي من هذا النوع. في هذه الحالات يرتفع معدل برولكتين البلازما والعلاج هو علاج الورم.

وطائي: يعتقد أن الوطاء متورط في سببات ثر اللبن بينما يعاني بعض المرضى من الغندومات المجهرية في النخامي الأمامية والتي لا تتضح إلا بعد مرور



سنوات عديدة. وتشمل الملامح السريرية عادة الضهي الثانوي أو العقم. إن معدلات برولكتين البلازما مرتفعة ولكن يمكن كبتها بالبروموكريبتين واستعادة الخصوبة في أغلب الحالات.

ثر اللبن المتزامن مع الأمراض الصماوية وغيرها: لقد سجلت تزاملات كثيرة تشمل العديد من العلل المخية العضوية وإفراز الهرمون المتبذ والأمراض الكظرية. أفضل مثال معروف لهذا التزامل هو التزامن مع فرط وقصور الدرقية.

عصبي المنشأ: هذا النوع قد تحرضه حالات قصص الصدر العديدة مثل بضع الصدر thoracotomy واستئصال الثدي الجزئي mastectomy والإصابات وتنبه الثدي والحلأ المنطقي Herpes Zoster.

المحرض بالعقاقير: مثلما تحرض الهرمونات الجنسية ثر اللبن يمكن التحريض باستعمال العقاقير النفسية الموجهة psychotropic كالفينوتيازينات والعقاقير الدورية الثلاثية المضادة للإكتئاب والهاالوبريدول والأنكسوليئات. كما قد يحثه الريزيربين والميتيل دوبا أيضا. معظم هذه العقاقير تنبه إفراز البرولكتين وبعضها يعمل كضادات للدوبامين.

#### المعالجة

إكتشاف سبب من الأسباب التي ذكرت سالفا قد يوحى بالعلاج المناسب ومن الضروري البحث عن ورم نخامي. اتبعت عدة معالجات هرمونية في حالة النوع الوطائي ولكن بنجاح جزئي. الحمل الذي يلي تناول الكلوميفين أدى إلى هداه remission. أثبتت المعالجة بالبروموكريبتين والعقاقير الشبيهة الشادة للدوبامين جدواها في المرضى اللاتي يعانين من ارتفاع برولكتين البلازما ويجب تحذير المريض أن هذا العلاج قد يعيد الخصوبة.

#### عسر الطمث Dysmenorrhea

من بين الشكاوي المألوفة عند النساء صغار السن ألم في أسفل البطن أو بالقرب من ذلك، يحدث قبل استهلال الحيض مباشرة أو في يومه الأول أو الثاني وقد يواكبه غزاره في فقدان الدم أو دوره حيضه غير منتظمه. وقد نجد داء



حوضيا عضويا في بعض الأحيان ولكن لا يوجد اضطراب هرموني معروف . كثير من المرضى يتغلبن على هذه الأعراض بتناول العقاقير التي تسكن الألم ولكن في بعض الحالات قد يكون الألم عسيرا . من المتطلبات الأساسية لهذا الألم الإباضة فإذا كبت الإباضة بموانع الحمل الفمويه يزول الألم في غالبية المرضى وتنظم الدورة الحيضيه ويقل فقدان الدم . فيما بعد سيتم نقاش مخاطر هذه المعالجة . (انظر صفحة ٣٢٧).

### متلازمة سابق الحيض

#### Premenstrual Syndrome

نسبة كبيرة من المرضى يلاحظون تغيرات جسديه وعقلية أثناء الدورة خاصة أثناء الأسبوع السابق لبده الحيض وتخفني مع بداية الحيض . الأعراض طفيفة عادة ولكنها في بعض الأحيان قد تكون عسيره وتتطلب معالجة ونادرا ما تسبب عجزا جسديا أو عقليا . من أهم الملامح تغير في المزاج مع توتر عصبي أو اكتئاب . كما أن احتقان الثدي والقلق والشقيقة migraine وتورم الأصابع والأقدام مألوف في هذه الحالات ومصحوب بالشعور بانتفاخ البطن ولكنه شعور وهمي لأن القياس لا يثبت ذلك . تعزى هذه المتلازمة عادة إلى احتباس الماء ولكن زيادة الوزن نادرة نسبيا وعندما تحدث هذه المتلازمة يطلق عليها اسم «الوذمة الدورويه Cyclical Oedema» .

لا يوجد أساس هرموني لهذه المتلازمة . كما أن كبت الإباضة الذي يؤدي إلى كبت إفراز البروجسترون بواسطة الجسم الأصفر لا يفيد كثيرا . بل قد استعمل البروجسترون استعمالاً واسعاً في العلاج غير أن كل المحاولات التي أجريت للعلاج هرمونيا باءت بالفشل . إن استعمال المدرات هو أكثر أنواع العلاج انتشارا .

في بعض الأحيان قد يكون ألم الثدي المبرح هو العرض الأساس . إذا أثبت الفحص الجسدي عدم وجود دليل لداء موضعي في الثدي يوصي باعطاء البروموكريتين أو الدانازول .



## النزف الرحمي الناتج عن خلل وظيفي

### Dysfunctional Uterine Bleeding

إن تغيرات نمط الدورة الحيضية كغزارة الطمث menorrhagia أو النزف الرحمي المتقطع metrorrhagia أو تعدد الحيض polymenorrhoea أو قلة الطمث oligomenorrhoea كلها من الأعراض التي تحدث أثناء الفترة التوالديه خاصة عند البلوغ وقرب الإياس. من المفيد أن نميز بين ما تسمى بالأسباب «العضويه organic» والأسباب الناتجة عن «خلل وظيفي dysfunctional». الأولى هي التي نجد فيها داء موضعيا في أعضاء الحوض أو داء جسديا عاما. أما الثانية فتعني خللا هرمونيا يؤثر على الإباضة. فالخطوة الأولى الهامة هي التأكد من عدم وجود أسباب عضوية مثل:

أورام الحوض الحميده والخبيثه

الإنثان الحوضي

مضاعفات الحمل

أمراض أجهزة الجسم المختلفة كالاغتيال الدموي blood dyscrasias

قد يكون من الضروري إجراء عملية كشط بطانة الرحم خاصة قرب فترة الإياس. فإذا تم التأكد من عدم وجود أسباب عضوية يثبت تشخيص النزف الناتج عن خلل وظيفي بالاستبعاد.

### التشخيص

هنالك عدة أسباب للنزف الرحمي الناتج عن خلل وظيفي وفي كثير من الأحوال لا يمكن التوصل إلى تشخيص إيجابي ولكن في مايلي بعض الأسباب التي يجب البحث عنها.

١ - مبيضه: إياس، داء تعدد الكيسات.

٢ - أسباب وطائيه نخاميه مثل: البلوغ، السمته والقهم وسوء التغذية، أمراض نفسيه، أورام داخل القحف.



٣ - العقاقير: الاستيرويدات، عقاقير نفسانية موجهة psychotropic.

٤ - الاعتلال الكظري والدريقي: في أغلب الحالات يمكن التوصل إلى تشخيص عملي من تاريخ المرض والفحص الجسدي ولكن في بعض الحالات لابد من إجراء بعض الاستقصاءات، فتخطيط الحرارة القاعدية يساعد في استبيان الإباضة. وقياس بروجستيرون البلازما في الوقت المناسب يساعد على التأكد من وجود الجسم الأصفر.

#### المعالجة

يجب علاج كل الأسباب المستبطنه إذا وجدت أما إذا كانت المريضة باللغة أو على وشك الإياس ولا رغبة لها في الخصوبة فكل ما تتطلبه هو شيء من الاطمئنان والتؤدة. أما إذا كانت الدورة غير إباضيه فيمكن إيقاف فرط الطمث باعطائها البروجستيرون في شكل نورتسترون. قد يكون الايستروجين فعالاً في بعض الأحيان. وفي وقت لاحق يمكن التحكم في توقيت وحجم الحيض بالعلاج الدوري بالايستروجين والبروجستيرون.

ملاحظه: من الضروري جداً عدم استعمال العلاج الهرموني بدون تعقل فنغفل سبباً سهل المعالجة أو سبباً أولياً خطيراً أدى إلى التلف المتقطع.

#### الضهي الأولى Primary Amenorrhoea

يعني هذا التعبير إخفاق استئلال الحيض. كل الفتيات ما عدا ٣٪ يضمن عند بلوغهن سن ١٥ سنة لذا تأخر الحيض بعد هذه السن يتطلب الإستقصاء. بعض أسباب إخفاق استئلال الحيض تم بحثها مسبقاً ولكن فيما يلي نورد تصنيفاً لها قد يكون مفيداً.

مع وجود خصائص جنسية ثانوية طبيعية: يعني هذا إنتاج طبيعي للايستروجين وربما يكون الإنتاج الكلي للهرمون موجه القند طبيعياً. كثير من هؤلاء المرضى لا يعانون من شذوذ واضح وسوف يتمتعن بدوره حيضيه طبيعيه مستقبلاً. فحص بعض المرضى سنوياً قد يظهر عله بنوية مثل البكارة اللامثاقوبة أو عدم التكوين المهبلي أو الرجمي أو الإثنين بما.



بدون خصائص جنسية ثانوية: نصف هؤلاء المرضى سوف يعانون من خلل قندي أولى والنصف الآخر من قصور قندي ثانوي نتيجة لاختفاق إفراز الهرمون موجه القند (الفصل الثامن).

مع أعضاء تناسلية خارجية ملتبسة ambiguous: هذا الوضع النادر يكون نتيجة لمتلازمة كظريه جنسيه أو ورم تراجلي أو خنثى حقيقيه.

مع غو طبيعي للثدي ولكن بدون الشعر العاني أو الإبطي: هذه التوافقية النادرة قد تكون نتيجة لحالة شاذة تسمى متلازمة الاستثناءات الخصوي. هؤلاء المرضى يتمتعن بصبغيات ذكرية طبيعية (أو مزيجية في بعض الحالات النادرة) وخصيتين وبمعدلات التستوستيرون الطبيعية. هذه حالة موروثه وقد يتأثر نصف الأشخاص ذوي XY في العائلة الواحدة. كل الأنسجة لا تستجيب للأندروجينات ربما نتيجة لغياب أو عيب في مواقع الاستجابة للأندروجين في العصارة الخلوية فلا ينقل الأندروجين إلى النواه. إن الأعضاء التناسلية الخارجية النسوية تتكون في الجنين ولا تثير الحالة شكاً عند الولادة. عند البلوغ ينمو الثدي وتكون الحياض contours الأنثوية ولكن يبقى شعر الجسم ضئيلاً أو قد لا ينمو كلية. ما عدا ذلك فإن المرضى يبدن بنمط ظاهري أنثوي طبيعي حتى يكشف الفحص عن مهبل غير مكتمل وعن غياب الرحم. ويمكن تحسس الخصيتين في الأريه groin. بما أن تربية المريضة مبنية على أنها أنثى وجب إزالة الخصيتين (بالإضافة إلى احتمال تحويلها إلى عله خبيثه) ومعالجة المريضة بالاستروجين ليكتمل النمو الجنسي الثانوي.

### الضهي الثانوي

يعني قلة الطمث (oligomenorrhoea) أو إخفاق الحيض كليه بعد أن بدأ وثبت. لقد نوقشت بعض مسبباته في الفصل الثاني عشر وسيساعد التصنيف التالي في المعالجة.

الحمل: هذا السبب الواضح قد يغيب عن أذهان الكثيرين خاصة عند الفتيات صغار السن أو النساء اللاتي تقدمن في السن وعلى وجه الخصوص إذا



كانت المريضه بدينه .

الإيأس : قد لا يكون عسيرا تشخيص مثل هذه الحالات خاصة إذا وجدت أعراض الإيأس الأخرى ، لكن قد تحدث بعض الحالات الأخرى في نفس العمر . ليس من اللياقة أو العقل أن نخبر المرأة أنها بلغت من العمر ما يستحيل معه الحمل . الإيأس التلقائي المبكر ليس نادرا . وجود معدل عال للهرمون منه الجريب في البلازما يؤكد التشخيص .

الاعتلال الوطائي النخامي الوظيفي :

هذه علة مألوفة مسبباتها عديدة منها :

- أسباب فيزيولوجية : عدم انتظام الدورة يعتبر طبيعيا أثناء البلوغ .
- أسباب نفسية : أي انفعال كالإمتحانات المدرسية وتغيير الوظيفة أو مشاكل خاصة تؤدي عادة إلى الضهي العابر .
- تغيرات وزن الجسم : الزيادة أو النقصان المفاجيء في وزن الجسم قد تكبت الحيض ومرار الوقت قد يعود مره ثانيه خاصة إذا استعيد الوزن الطبيعي ، ومن الأمثلة البارزة الفهم العصبي الذي يبرز فيه الضهي كملحج مبكر أساسي كما أن الإجهاد العضلي المتواصل الذي نشاهده عند راقصات الباليه والرياضيات قد يكبت الحيض ويحدث هذا بشكل واضح إذا تزامن مع نقصان الوزن بالتنظيم الغذائي .
- المرض العارض Intercurrent disease : قد يكون الضهي أحد مضاعفات أي مرض جسدي صارم .
- الإعتلال الصهاوي : العديد من الأمراض الصهاويه قد تسبب الضهي الثانوي وهو مألوف بصفه خاصة مع الداء السكري الصارم ومتلازمة كوشنغ .
- بعد تناول موانع الحمل الفمويه : (انظر ص ٣٣٠) .
- الأمراض العضويه الوطائيه النخاميه : تشتمل على الأورام المختلفه والاحتشاء وحببيومات النخامي والمناطق المحيطة بها .
- ثر اللبن : الضهي الثانوي الذي يزامن ثر اللبن قد يحدث بعد الحمل أو مع



الورم البرولكتيني وقد لا يوجد له سبب .  
— أمراض الحوض: الجراحه السابقه وإلتهاب الأعضاء الحوضيه قد تعوق  
الحيض .

### Hirsutism and Virilization الشعرانية والاسترجال

إن ظهور الشعر في مواضع غير مقبولة اجتماعيا يسبب حرجا كبيرا للنساء  
لذا يجب التمييز بين الشعرانية المطلقة (التي بالرغم من أهميتها لا تهدد الصحة  
العامة) ومتلازمات الاسترجال .

### الشعر الطبيعي

الإنسان حيوان شعرائي . تنتشر جريبات الشعر في جميع أجزاء بشرته ماعدا  
راحة الأيادي والأخامص والجفون . جريبات الشعر زغاييه البدايه وصغيره نسبيا  
وتنتج الشعر القصير الرفيع الناعم الشاحب . كل الجريبات قابله للتحول إلى ما  
يسمى بالشكل النهائي . حيث تكون الجريبات أكبر حجما وتنتج الشعر الطويل  
الغليظ الصلب الداكن اللون . هذا التحول يحدث في الفروه والجفون قبل أو بعد  
الولاده بقليل .

في الإناث: يحدث التحول الثاني عند البلوغ حيث أن الأنروجينات  
الكظريه والمبيضييه مجتمعته تحدث التغير إلى الشعر النهائي في الإبطين والمنطقه  
العائيه السفلى . وفي معظم النساء يحدث تحول في شعر الساقين وفي بعض النساء  
في السواعد أيضا . عادة لا يحدث أي تغير آخر حتى الإياس حيث أن نمو بعض  
الشعر النهائي على الشفه العليا والذقن مألوف ويبقى كذلك حتى الشيخوخه .

في الذكور: تنسب معدلات الاندروجين العاليه عند منتصف أو آخر  
البلوغ في تكوين الشعر النهائي في الأماكن التي ينمو فيها في الذكر الشعراني male  
hirsute وهي اللحية وأسفل البطن والصدر والأذرع والأفخاذ . يعتقد أن الصلم  
الجهي المميز الذي نراه في الذكور والذي يتطور طوال فترة الكهوله يحتاج إلى  
عامل جيني مصحوب بارتفاع معدل الأنروجينات . كما يعتقد أن شعر الذكور



الجنسي المميز ينمو في الأماكن التي تتطلب فيها الجريبات معدلات عالية من الأندروجين لشم عملية التحول. متى ما اكتملت عملية التحول فإن الرجوع إلى الشكل الزغابي بطيء وغير مؤكد.

### الشعرانية البسيطة (الغامضة) Simple (idiopathic) hirsutism

إن إنتشار الشعر الوجهي والجسدي في النساء الطبيعيات متغير. هنالك فوارق عرقية. فساء آسيا وجنوب أوروبا يتميزن عن نساء شمال أوروبا بانخفاض خطوط شعر الرأس إلى الجبهة والحدود مع زيادة في شعر الجسم. كما أن هنالك عامل حضاري فيما يتعلق بالشكل الطبيعي المقبول.

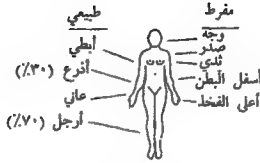
### الملاحح السريره

زيادة غم الشعر الواضح ربما يسبب بعض القلق نتيجة لآثره التجميليل وللهم الحاطيء أنه قد يؤدي إلى تغيرات جنسيه. إن التغيرات التي تطرأ على الشعر تظهر عادة بين سن البلوغ وسن العشرين وقد تتأخر كثيرا عن ذلك. الذي يحدث هو أن بعض الجريبات تتحول من الشكل الزغابي إلى الشكل النهائي ويتضح الشعر. ثم على مدى شهور أو سنين تتحول جريبات أخرى. يتوقف هذا التحول عادة بين سن الخامسة والثلاثين وسن الأربعين سنة.

إن حدة وتوزيع الشعر الإضافي متقلبه فأكثر أجزاء الوجه تأثرا الشفه العليا والذقن كما أن خطوط الشعر في الجبهة منخفضة وتمتد غم الشعر إلى جانبي الوجه أمام الأذنين كما يظهر الشعر الداكن حول الحلمتين وبين الشدين. يمتد الشعر العاني إلى حائط البطن الأمامي (ما يسمى «بالنباله الذكرية») فأعلى الفخذين وقد يزداد الشعر في أسفل الظهر والأرداف كما يوجد شعر في الساعدين على الدوام (شكل ١٣ - ٣).

تصبح البشرة دهنيه وقد يظهر العد. قد يكون الحيض طبيعيا والخصوبه مكتمله غير أن بعض النساء يعانين من عدم انتظام الدوره الحيضيه وتدني الخصوبه. أما الصحه العامه وضغط الدم والبظر فكلها طبيعيه.





شكل ١٣ - ٣

توزيع الشعر الأثوي الطبيعي والمفرط. في ٣٠٪ من النساء الطبيعيات يظهر الشعر في الساعد وفي ٧٠٪ في الأرجل.

### السيبات

إن معدلات التستوستيرون وأندروجينات أخرى (كسلفات الدييدروأبيانندروستيرون) في بلازما جميع النساء تقريبا من اللاتي يعانين من الشعرانية (الغامضة) قد تصل إلى الحد الأقصى للأنثى الطبيعيه أو أعلى من ذلك بقليل. إن التغيرات الكيميائية الطفيفة أبعد من أن تكون سببا في التغيرات التي تطرأ على الشعر. لذا لا بد أن يكون هناك سبب آخر مثل زيادة حساسية جريبات الشعر للأندروجينات. كما أن مصدر الأندروجينات الفائضة مازال مبهما. يبدو أن مصدرها المبيض أو الكظر أو كلاهما. الزعم التقليدي أن المبيضين طبيعيان تشريحيًا غير أن الدراسات الحديثة التي تستخدم فائق الصوت تشير إلى وجود نسبة عالية من تغيرات تعدد الكيسات.

### التشخيص:

الغالبية العظمى من النساء اللاتي يعانين من فرط الشعر مصابات بشعرانية «بسيطة» والبعض الآخر يعاني من متلازمة المبيض متعدد الكيسات (أنظر الفصل الثاني عشر) غير أنه كما ذكر سالفا أن التواتر النسبي لكلا الاضطرابين مازال مشكوكا فيه. فإن لم يكن البظر متضخما وكان الحيض منتظما (خاصة إذا كانت الإياضة طبيعيه) فمن المستبعد وجود اضطراب صباوي آخر ولا حاجة لإجراء استقصاءات معقدة. قياس تستوستيرون البلازما (وربما



سلفات الديبيدروايبادروستيرون) اختبار تقصي كاف لاستبعاد الإضطرابات النادرة كالأورام والعيوب الإنزيمية . إذا كانت المريضة بدينه فلا يستبعد احتمال متلازمه كوشنغ وفي هذه الحالة لابد من الاستقصاءات الكظرية القشرية . قد تكون الشعرانية أحد ملامح فرط البرولكتينيميه .

### العلاج

يشتمل العلاج على التعاطف والتفاهل المستفيض مع المريض لأن الإضطراب النفسي الذي يعاني منه المرضى قد يكون ونحيا في بعض الأحيان، والعديد من المرضى يجدن صعوبه قصوى في التعايش مع هذه العاهه المربكه . من الطبيعي أن يكون الشعر الوجهي هو السبب الرئيسي للضباقة التي يعاني منها المرضى وأفضل علاج موضعي لهذه الحالات هو الكهرله electrolysis وهي تشمل تمرير تيار كهربائي بواسطة إبره وانفاد الحرارة diathermy لكل جريه شعريه . قد تدعو الضرورة إلى علاج طويل المدى كلما ازداد تحول الشعر إلى الشكل النهائي . إنها عملية مملة ومكلفه وغير مريحه وتحتاج إلى خبره علاجيه ولكنها الطريقه المألوفه الوحيدة لتدمير الشعر من غير ندب scarring . الحلاقه بديل زهيد الثمن وفعال ولكن لن يختاره إلا القليل من المرضى . إن استعمال الكريم الجموش depilatory والمبيضات bleaches ووضع طبقات سميكه من مستحضرات التجميل مفيده كذلك .

### ثلاث معالجات طبيه متيسره حالياً :

أسيئات السيروترون : عقار مضاد للأندروجين استعمل إستعمالاً واسعاً في بعض الدول ويجب إضافة الأيستروجين للتأكد من عدم حدوث الحمل أثناء العلاج وذلك لتفادي التأثيرات الماسخه teratogenic المحتمل . الرجيم المعقول يتضمن ٥٠ مليجراما يومياً من أسيئات السيروترون من اليوم الخامس إلى اليوم الرابع عشر من الدوره واعطاء ٥٠ مليجراما من أتينيل الايستراديول يومياً من اليوم الخامس إلى اليوم الحادي والعشرين من الدوره . موانع الحمل التي تحتوي على كميات عاليه نسبياً من الايستروجين قد تساعد أحياناً ربما لأنها تكبت إنتاج



الأندروجين المبيضي في المرضى اللاتي يعانين من فرط الأندروجين المبيضي .

الخيار الآخر هو إعطاء جرعات صغيرة من البردينيزولون لكبت انتاج الأندروجين الكظري . فوائد هذه المعالجات ضئيلة وتدوم أثناء مدة العلاج فقط . نتيجة لذلك وخوفا من عواقب الاستعمال طويل المدى لا ينصح باستعمالها لهذا الغرض .

### الإنذار

إن التاريخ الطبيعى للشعرانية البسيطة ليس واضحا ولكن الإنطباع السائد أن فرط شعر الجسم لا يتشر كثيرا بعد سن الخامسة والثلاثين ويميل إلى النكوص بعد الإياس .

## المتلازمات الاسترجالية Virilizing Syndromes

في مثل هذه الحالات يصحب الشعرانية نشاط اندروجيني في أجزاء أخرى من الجسم وضهي وعقم وتضخم بطري وضمور الثدي ، وفي بعض الأحيان صلح جيهي ذكري .

### التشخيص التفريقي

يجب أن نأخذ في عين الاعتبار متلازمة المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary syndrome بالرغم من أن الاسترجال في هذه الحالة قد يكون طفيفا (انظر فصل ١٢ لمزيد من التفاصيل) . من الأسباب الأخرى متلازمة كوشنغ وغدوم أو سرطانة الكظر ومذكارومة arrhenoblastoma المبيض ومتلازمة الكظر الجنسيه ذات البداية المتأخرة . المعدلات العالية لستروستيرون البلازما التي تصل إلى المعدلات الذكريه توحى بورم كظري أو مبيضي ولكن وجود معدلات متوسطة من سلفات الدييدروايباندرستيرون قد يعني شيئا ومن الأفضل إجراء اختبارات الوظيفة الكظرية . الإختبارات الكيمحيويه المقرونة بالوسائل التصويريه تؤكد التشخيص .



## تدني الخصوبة اعتبارات عامة

إن مشكلة تدني الخصوبة أصبحت شائعة وبدأت تنال الاهتمام الذي تستحقه. يبدو أن حوالي ١٥٪ من كل الأزواج سوف يعانون من صعوبة التوصل إلى الحمل ومن هؤلاء ١٠٪ سوف يبحثون عن النصيحة الطبية. وقد يكون السبب في أحد الزوجين لذا لزم أن يفحص كلاهما منذ البداية خاصة قبل الخوض في الاستقصاءات المعقدة في أي منهما كما يجب أن يكون الأسلوب الذي يتبع مع الأزواج أسلوباً رقيقاً.

### المعالجة المبدئية

يجب الحصول على معلومات عن الحيض وعن معالجات الأمراض السالفة التي قد تؤدي إلى تلف القند أو الأعضاء الحوضية كما يجب إجراء استفسار واضح للتأكد من أن الاتصال الجنسي طبيعي وليس متباعداً أو توقيته غير سليم. إذا اتضح أن كل شيء طبيعي فيجب مضي ١٢ شهراً من الاخفاق في الحمل قبل أن يوصي بإجراء الاستقصاءات.

الاستقصاء: إذا وجد مبرر للاستقصاء يمكن اتباع التسلسل التالي:

- ١ - الفحص الجسدي لكلا الزوجين مشتملاً على البحث عن أي مرض عام كاعتلال الوظيفة الدرقية أو شذوذ السيل التناسلي.
- ٢ - عد الطف (انظر الفصل العاشر) وفي حالة الشك يكرر العد.
- ٣ - دليل الأباضة: الأسلوب القديم هو تخطيط الحرارة القاعدية (انظر الفصل ١٢) وهو أسلوب لا يعول عليه. الاختبار الأفضل هو قياس بروجسترون البلازما مرة واحدة بين اليوم الثامن عشر واليوم الثاني والعشرين من الدورة الحضيضية فإذا كان معدله أكثر من ٢٥ نانومول في اللتر يعني ذلك وجود جسم أصفر فعال.



المتابعة: في هذه المرحلة يجب إعادة تقييم المشكلة ومناقشتها وبعدم وجود سبب واضح من الأفضل أن يعطي الزوجان فترة أخرى لمحاولة الحمل (لمدة سنة مثلاً) قبل اللجوء إلى استقصاءات أخرى. وقد لا يكون هذا الخيار مقبولاً إذا تجاوز الزوجان سن الثلاثين سنة. اعتياداً على الظروف السائدة يجب اتخاذ القرار حول أي الزوجين يجب أن يستقصي استقصاء إضافياً.

## تدني الخصوبة عند الذكور

أسباب تدني الخصوبة عند الذكور عموماً ليست معروفة وعلاجها غير مريض.

فحص المني: من الحكمة أن تعد النطاف ثلاث مرات (انظر الفصل العاشر) على مدى عدة أسابيع حيث أن معدل التعداد الطبيعي يختلف اختلافاً واسعاً. كما يمكن قياس كمية الفركتوز في المني. معدلات الفركتوز الطبيعية تشير إلى افتتاح الأسهر والمعدلات المنخفضة توحى بإنسداده. كل الاختبارات الأخرى التي يوصي بإجرائها على المني حالياً مشكوك في قيمتها ومردودها العملي.

المقاييس الهرمونية: بالرغم من أن الأمراض الصبغوية الملموسة ليست من الأسباب الشائعة لتدني الخصوبة إلا أن الفحص عنها يتم مبكراً في نماذج الاختبارات لأن الاختبارات في حد ذاتها سهلة وهنالك أمل في العلاج. المقاييس المتبعة هي تستوستيرون البلازما والهرمون الملوتن والهرمون منبه الجريب.

خزعة خصوية: تكمن فائدتها في ما تمدنا به من معلومة حول طبيعة شذوذ النسيج الانتاشي ولكنه ليس اختباراً روتينياً.

التحليل الصبغي: يبرره وجود ما يدل على ضرر في الخلايا الانتاشية خاصة فقد النطاف azoospermia المصحوب بارتفاع الهرمون منبه الجريب في البلازما.

تصنيف عيوب الظهارة الانتاشية في تدني خصوبة الذكر: لا يوجد



تصنيف متفق عليه لهذه العيوب ولكن ما يلي تصنيف مفيد. في كل الأنواع تظهر خلايا ليديغ طبيعية أو كثيرة العدد ربما نتيجة لانخفاض حجم النيب. وقد يكون الغشاء القاعدي للنيبات متضخماً.

لاتنسج الخلايا الانثائية: (متلازمة خلية - سيرتولي - فقط) Germinal cell aplasia: وهو أكثر أنواع الخلل الظهاري النسيبي حده فتكاد تختفي الخلايا الانثائية تماماً تاركة خلايا سيرتولي وحدها لذا هذا الاسم البديل.

نقص تنسج الخلايا الانثائية: ربما يكون انخفاض نشاط الظهارة الانثائية هو الخطوة الأولى نحو اللاتنسج.

توقف النضج: يبدو تطور الخلية الانثائية طبيعياً إلى مرحلة معينة هي في العادة مرحلة الخلية النطفية الأولية أو أرومة النطفة Spermatid ولا توجد مراحل لاحقة.

الانسداد: تبدو الظهارة الانثائية طبيعية ماعدا وجود تحشر sloughing وتفجي vacuolization ولكن تبقى النيبات واسعة.

## معالجة تدني خصوبة الذكور

### قلة النطاف

في حالة وجود عطل نخامي ظاهر حاول البعض المعالجة بالهرمون موجه القند أو الهرمون مطلق الهرمون موجه القند ولكن النتائج كانت مخيبة للآمال. حتى في حالة وجود معدلات أندروجينية متدنية لم تفد المعالجة بالأندروجين كثيراً. أما التلقيح الاصطناعي بالملي الذي تم تركيز النطاف فيه بالتنبيد centrifugation أدى إلى بعض النجاحات.

### القيلة الدوالية Varicocele

داء وريدي شائع في الصفن scrotum. أكثر من ٩٠٪ في الجانب الأيسر. لقد أصبح العرف هو إزالة القيلة الدوالية لأنها تخفض الوظائف الخصوية



والخصوية. هذه الممارسة تلاقى اعتراضاً كبيراً وأصبحت مديراً للشك.

### اللائنطافية Azoospermia

الأمل الوحيد لعلاج اللائنطافية هو إعادة بناء الأسهر جراحياً في حالة انسداده والأمل ضعيف جداً حتى في مثل هذه الحالات. الأفضل أن ينصح المريض بأن استعادة الخصوية أمر مستحيل وأن يتباحث الطبيب مع الزوجين على أسلوب التعامل مع هذا العجز الجنسي.

### تدني الخصوية عند الإناث

حدث تطور هام في علاج تدني الخصوية عند الإناث فأصبحت احتمالات العلاج الناجع أفضل من احتمالاته في الذكور.

اكتشاف الأباضة: من الحكمة التأكد من حدوث الأباضة أو عدم حدوثها في دورات عديدة. قد تساعد الفحوصات المتسلسلة بالأمواج فوق صوتية في حالات عدم انتظام الحيض.

المقاييس الهرمونية: إذا كانت الأباضة مشكوكاً فيها أو كان الحيض غير منتظم فإن مقاييس الهرمون موجه القند قد تساعد كثيراً. فارتفاع الهرمون منه الجريب في البلازما يشير إلى داء مبيضي أولي. بما أن فرط البرولكتين في الدم شائع وفي متناول العلاج يجب قياس برولكتين البلازما.

الانفتاح البوقي: إذا اتضح أن الأباضة والوظائف الصهارية طبيعية يجب الاستقصاء عن انفتاح البوق.

استقصاءات إضافية: قد تكون مفيدة للغاية وتشمل الصور الشعاعية للسرر التركي وتقييم شامل للوظائف النخامية وتنظير جوف البطن.



## معالجة تدني الخصوبة عند النساء

جراحياً:

قد تكون الجراحة البوقية ضرورية. ومثل هذه العمليات الجراحية عامة تحمل قدراً كبيراً من النجاح بالمقارنة مع الاجراءات التي تتبع في الذكور.

هرمونياً:

المعالجة الهرمونية تنقسم إلى أربعة أنواع:

الايستروجين/ البروجسترون الدورية: في حالة قلة الطمث أو الضهي قد يكون من المفيد اتباع هذا الأسلوب من العلاج لمدة دورتين أو ثلاث بأمل أن يصبح الرحم ويطانته أكثر تقبلاً إذا حدث انخصاب في الدورات اللاحقة.

شواد الدوبامين Dopamine agonists: هذه العقاقير تخفض معدلات البرولكتين في حالة فرط البرولكتينية وكثيراً ما يؤدي ذلك إلى الإباضة. ولكن لا جدوى من هذه العقاقير في حالات تدني الخصوبة مع معدل طبيعي للبرولكتين في البلازما.

مضادات الايستروجينات: هذه العقاقير تطلق الهرمون موجه القند ربما بزيادة حساسية الهرمونات موجهة القند النخامي للهرمون المطلق له الداخلي المنشأ. يفضل استعمال الكلوميدين بجرعات مقدارها ٥٠ مليجراماً فمويماً يومياً لمدة خمسة أيام تبدأ في اليوم الخامس من الدورة ويجب التركيز على الجماع في حوالي اليوم الخامس عشر. فإن لم يحدث الحمل تكرر مجموعة الجرعات مع زيادة الجرعة كل مرة أي ١٠٠ و ١٥٠ و ٢٠٠ مليجراماً يومياً وبغياب الحيض الطبيعي يمكن بدأ العلاج بالكلوميدين في اليوم الخامس من بداية النزف الذي حرص بسحب البروجسترون (مثلاً ١٠ مليجراماً يومياً من النورتيستيرون لمدة خمسة أيام). أن معدلات الحمل بعد المعالجة بالكلوميدين عالية. كما أن نسبة الاجهاض التلقائي عالية أيضاً ولكن الحمل المتعدد multiple pregnancy نادر ولم تلاحظ أي تأثيرات مناوئة خطيرة.



الهرمون موجه القند: إذا كانت استجابة النخامي متعطلة يمكن تحريض الإباضة في بعض الأحيان بالجمع بين الهرمون موجه القند المشيائي (من بول امرأة حامل) والهرمون منبه الجريب النخامي، هذه المعالجة قد تسبب في الحمل المتعدد كما أنها باهظة التكاليف. تم التوصل إلى نتائج مبشرة بالحقن النابض للهرمون منبه الهرمون موجه القند من مضخات محقنة متحركة.

## العلاج الموحد

هناك بعض الاستقصاءات يمكن إجراؤها، خاصة دراسة ملاءمة النطاف مع المخاط العنقي ولكن قليلاً ما تقودنا إلى علاج مفيد.

هناك جدال حول نسبة الأزواج الذين يعانون من تدني الخصوبة بدون سبب واضح. من المرجح أن تكون النسبة ١٥-٢٥٪. لمثل هؤلاء الأزواج يجب أن يكون هنالك أمل للخصوبة يوماً ما ولكن عند وجود علة غير قابلة للعلاج أو عندما يفشل العلاج يصبح الأمل ضعيفاً. في مثل هذه الحالات تصبح الضرورة ملحة للمشورة وإسداء النصيحة ومناقشة البدائل الأخرى المتاحة مثل الإخصاب الخارجي (إذا وجد) أو الإماء الاصطناعي artificial insemination باستعمال مني الزوج أو الإماء الاصطناعي (المتبرع به) ثم التبني.

## موانع الحمل

إن التوصل إلى موانع الحمل المجموعية الكيميائية الفعالة والأمنة نسبياً حدث ذو أهمية اجتماعية فائقة. في الوقت الحاضر كل الأساليب متاحة للنساء فقط ولكن هنالك احتمالات بعيدة لإيجاد أساليب ممتثلة للرجال، لقد اتسعت رقعة المطالبة بالنصح عن منع الحمل ومن المحتمل أن تشمل هذه الاستفسارات الكثير من الأطباء فهو موضوع يتطلب الكثير من المشورة الجادة وبكل الحرص خاصة وأن فوائد ومضار الأساليب المختلفة أصبحت معروفة على نطاق واسع. هنالك اتجاه في الوقت الحاضر للابتعاد عن موانع الحمل المجموعية ويجب على الأطباء الإلمام التام بالبدائل الأخرى. كما يجب ألا نفترض أن موانع الحمل



الهرمونية هي الطريقة المثلى في كل الحالات ولكن نسبة لطبيعة هذا الكتاب سينحصر النقاش الحالي حول موانع الحمل الهرمونية فقط.

## موانع الحمل الفموي «الموحد»

موانع الحمل الفموي «الموحد» هو أكثر أنواع موانع الحمل الهرمونية انتشاراً ويعرف عالمياً «بالقرص The Pill» وتستهملها نسبة عالية من جميع النساء الخصبات لذا يجب على كثير من الأطباء في فروع الطب المختلفة معرفة وظائف ومخاطر هذه المستحضرات.

### الكيمياء والصفة

موانع الحمل الفموية الموحدة تحتوي على الإستروجين والبروجستيرون. فالإستروجين أما أن يكون:

- ١ - اتينيل إيستراديول - ٢٠ إلى ٥٠ ميكروجرام يومياً ولكن تفضل الجرعات الصغيرة.
- ٢ - ميسترانول (٥٠ ميكروجرام يومياً) هو البديل الآخر ولكنه قليل الاستعمال حالياً

أما البروجستيرون فعادة هو مشتق ١٩ - نورتستوستيرون مثلاً:

- نورتستيرون ٥,٠ إلى ١٠,٠ مليجرام يومياً.
- اسيتات نورتستيرون ١٠,٠ إلى ٤٠,٠ مليجرام يومياً.
- ثنائي اسيتات الاتينوديول ٢٠,٠ مليجرام يومياً.
- ل - نورجستريل ٥,٠٥ إلى ٠,٢٥ مليجرام يومياً.
- نورجستريل ٥,٠ مليجرام يومياً.
- لينوسترينول ٢,٥ مليجرام يومياً.
- ديزوجستريل ١٥,٠ مليجرام يومياً.

هناك العديد من أقراص موانع الحمل بتركيبات وكميات مختلفة من



الهرمونات المذكورة أعلاه. أغلب المستحضرات تحتوي على نفس الجرعة في كل الأقراص ولكن القليل منها (تسمى ثلاثية الأطوار triphasic) لها ثلاث تركيبات مختلفة تؤخذ بالتالي بأسلوب يقلل من جرعة الأيستروجين وزيادة جرعة البروجستيرون قرب نهاية الدورة وبذلك تشبه التسلسل الطبيعي.

### فاعليتها وأسلوب عملها:

باستثناء الأقراص ذات الجرعة المنخفضة فإن كل موانع الحمل الأخرى المتاحة فعاله ٩٩٪ إذا تعاطاها المريض بطريقه منتظمه ولا ضرر من إغفال جرعه واحدة أحيانا. معظم حالات الاخفاق تحدث نتيجة لعدم اذعان المريض وتقيده بأسلوب المعالجة. لاندري حتى الآن كيف تعمل هذه العقاقير لاندري لماذا يكون مزج الايستروجين والبروجستيرون أكثر فعاله من تناولها منفردين. ربما تكون الوظيفة الأساسية هي كبت ارتفاع إفراز الهرمون الملوتن الذي يحدث عادة في منتصف الدورة ولا تحدث الإباضة كما ينخفض إفراز الهرمون موجه القند. بالإضافة إلى ذلك تحدث تغيرات على الغشاء المخاطي في عنق وبطانة الرحم تساعد على منع الحمل.

### الوصف

يوصي ألا يعطي القرص the pill إلى المريض إلا بعد الاستشارة الطبية التي تنطوي على فحص جسدي كامل وفحص بالنظار ولطخه عنقيه. هنالك جدل حول ضرورة هذا الإجراء في حالة الفتيات صغار السن لأنه ربما يتسبب في أحجام الفتيات خاصة صغار السن عن طلب النصع لمنع الحمل في وقت قد يكن في أشد الحاجة إليه. يجب استعراض كل الحالات من وقت لآخر خاصة في المرضي كبار السن. إن استعمال موانع الحمل الفمويه في المملكة المتحدة يخضع لمراقبه طبيه تامه.

### طرق تناول موانع الحمل

العلاج بموانع الحمل المشتركه يبدأ في اليوم الخامس من الدورة الحيضيه



حيث أن اليوم الأول من الدورة هو اليوم الذي بدأ فيه الحيض . (الأقراص ثلاثية الأطوار يبدأ تناولها في اليوم الأول) . يتناول المريض جرعه واحدة من «القرص» في نفس الموعد من كل يوم دون التقيد بمواعيد الأكل ويؤخذ القرص عادة لمدة ٢١ يوما ثم يوقف لمدة سبعة أيام ينطلق خلالها الحيض . ليس هذا ضروريا (إلا في حالة الأقراص ثلاثية الأطوار) ومن الممكن تناول القرص بطريقة متصله لفترات أطول دون آثار إضافية سيئه حسب علمنا . إن المنتجين يغلفون الأقراص في مجموعات شهرية مبدعة تساعد على تناولها بسهولة وبدون عناء . في بعض الأحيان تضاف ٧ أقراص خامله حتى يتسنى للمريض تناول قرص واحد يوميا طوال مدة الدورة كما يجب اتخاذ الاحتياطات اللازمة في الأسبوعين الأولين لتناول الأقراص .

### قيود السن وفترة الاستعمال

لا يوجد حد أدنى من العمر لتناول «القرص» ولا ندري هل يؤدي الاستعمال طويل المدى إلى أي أضرار أم لا فالكثير من النساء تناولن «القرص» لمدة عشر سنوات أو أكثر ولكن لا بد من الشك في سلامة استعمال المستحضرات الفعالة لفترات تفوق العشر سنوات .

إن معدل الوفيات نتيجة لتناول موانع الحمل الفمويه ضئيل إلا أنه يرتفع ارتفاعا حادا بعد سن ٣٥ سنة لذا يجب نصح المريض باتباع الأساليب البديله عند بلوغ هذه السن .

### اختيار المرضى

إن أقراص منع الحمل أصبحت شائعة حتى صار المرضى يتقن منها ما يفضلته منها . أما دور الطبيب هو البحث عن موانع وأضرار استعمالها عن طريق الفحص والتقصي ثم يسدي نصائحه بناء على ذلك . إن مناقشة مخاطر «القرص» وإسداء النصح عن الموانع البديلة قد يكون ضرورياً .

الموانع المطلقة : قليلة وتشتمل على الأدلة الحالية والماضية لـ :



- أمراض الكبد - خاصة اليرقان أو حكة الحمل والتهاب الكبد الخمجي الحديث (١٢/٦) والعيوب الإفراغية الوراثية hereditary excretory defects .
- سرطان الثدي .
- الخثار الوريدي العميق Deep vein thrombosis مع أو من غير صممه رئويه pulmonary embolus .
- ارتفاع ضغط الدم الرئوي .
- أمراض العين الوعائية أو العصبية .
- أورام النخاعي .
- التهاب البنكرياس pancreatitis .
- مرض الدم المنجلي متماثل الزيجوت Homozygous sickle-cell disease .

#### الموانع النسبية

- الدوالي الوريدية Varicose veins .
- الليفيومات Fibroids .
- إرتفاع ضغط الدم .
- فرط شحميات الدم hypertipidaemia .
- التدخين المتزامن مع استعمال موانع الحمل يزيد معدل الوفيات في كل الأعمار مرتين أو ثلاث مرات . هذا التأثير له أهمية خاصة في النساء بعد سن ٣٥ سنة .

ملحوظة: إن سرطان عنق الرحم أو الرحم ليس من موانع استعمال أقراص منع الحمل .

#### إختبار «القرص» الملائم

من المفيد الإلمام بعدد قليل من البدائل العديدة المتاحة . الصيغة المناسبة التي يبدأ بها العديد من الفتيات هي :  
أتينيل استراديول ٣٠ ميكروجرام



ل - نورجستريل ١٥ ، ٠ مليجرام

من الأفضل اللجوء إلى أسلوب آخر إذا تفاعل المريض تفاعلاً سلبياً مع هذا الأسلوب من العلاج. إن مشاكل النزف مألوفة ولكن النزف الوخيم والنزف المخترق break-through وإخفاق النزف بالإنترع قد تنحصر بزيادة جرعه البروجستيرون ولكن قد لا يتخلو هذا الأسلوب من مخاطر ارتفاع نسبة التفاعلات المناوئة.

#### تأثير العقاقير Drug interaction

موانع الحمل الفموية الموحدة قد تنقص من فاعلية العقاقير خافضة الضغط والكومارينات coumarins. إن تزامن تعاطي الباريتيورات ومضادات الاختلاج anticonvulsants وثنائي كلور الفينازون والفينيلبتازون والريفاميسين أو الأميسيلين ينقص من فاعلية موانع الحمل الفموية فيسبب النزف المخترق والحمل.

#### المواقب

المواقب الهامة سيتم تحليلها تحت أربعة بنود متباعدة الأهمية.

#### الآثار الجانبية

وهي أعراض كريمة مرتبطة بتناول القرص وقد تكون بعضها ردود فعل

غفلة placebo

– الصداع

– زيادة الوزن

– الانتفاخ

– آلام الثدي

– العد acne

– الإكتئاب (?)

– فقدان الكرع



— تغيرات في الحيض

— تضخم الليفيومات fibroids

قد يتحمل بعض النساء آثارا جانبية وخيمة ثمنا لتحقيق منع الحمل المؤكد ولكن في بعض الأحيان قد تؤدي هذه الآثار الجانبية إلى عدم الإلتزام الذي يقود إلى الحمل الغير مرغوب فيه.

يمكن في أغلب الحالات تخفيض الآثار الجانبية أو إزالتها تماما بتغيير العقار. وقد يصبح من الأفضل التحول إلى أسلوب آخر لمنع الحمل.

ملحوظة

العديد من النساء يشعرون بارتياح أكثر مع تعاطي «القرص» فقد تقل حدة الصداع ويزداد الكرع.

الآثار الإستقلابية

تسبب موانع الحمل الفموية الموحدة آثارا كيميحيوية عديدة بالإضافة إلى التغيرات الهرمونية التي تعتمد فاعليتها عليها. كل هذه التغيرات تحدث نتيجة للأستروجين. هذه التغيرات طفيفة ولا تسبب أمراضا واضحة أو مباشرة (غير التي ذكرت) ولكن مسار هذه التغيرات يوحى باحتمال إعتلال الصحة بعد سنوات عديدة لذا القلق من:

تردي تحمل الغلوكوز.

ارتفاع ثلاثي الغليسريد triglycerides (الكوليسترول؟).

العوز الجزئي للبيريدوكسين.

العوز الجزئي لحمض الفوليك folic acid (لقد سجلت بعض حالات فقر الدم).

انخفاض زمن البروتربين.

زيادة تكدمس الصفيحات platelet aggregation.

(بالإضافة إلى زيادة البروتينات اللاصقة للمهرمونات).



التفاعلات المتأوتة: وهي ملامح تدل على تدهور الصحة التي ثبت أنها تزداد عند اللاتي يتعاطين القرص خاصة بعد سن ٣٥ سنة. ويعني حدوثها إيقاف تعاطي موانع الحمل الفموية للوحده إلى الأبد.

من هذه التفاعلات المتأوتة:

- الخثار الوعائي الذي يشمل الخثار الوريدي والإنصمام الرئوي والإنصمام المخي والإحتشاء القلبي.
- اليرقان.
- التهاب البنكرياس.
- إرتفاع ضغط الدم.
- الحصيات الصفراوية.

من الضروري جدا وضع هذه التفاعلات المتأوتة في أبعادها الحقيقية فالأمراض الخنثارية الإنصامية thrombo embolic تحدث مرة في كل ١٠٠٠ امرأة من سنوات تعاطي القرص. كوجه عام لم يتضح أن تناول «القرص» يؤدي إلى ارتفاع معدلات الوفاة بين من يتعاطيها من النساء. أما حدوث ارتفاع ضغط الدم السائد نوعا ما هو المبرر الأساسي لمتابعة المرضى بالفحوصات الدورية.

### التسرطن Carcinogenesis

هنالك جدل واسع ومستمر حول مخاطر الإصابة بالسرطان مع تناول موانع الحمل الفموية الموحدة. البعض يعتقد في وجود علاقة بين زيادة مخاطر الإصابة بالسرطان وكمية البروجسترون والإتحام هو استعمال المركبات التي تحتوي على كميات صغيرة من البروجسترون. الإجماع الحالي هو أن تناول موانع الحمل الفموية الموحدة قد يخفف المخاطر من الإصابة بالسرطان المبيضي ولا أثر لها على معدل الإصابة بسرطان بطانة الرحم ولكن قد تكون مرتبطة بزيادة المخاطر من الإصابة بسرطان عنق الرحم. أما علاقتها بسرطان الثدي فلم تحسم حتى الآن.



## الآثار اللاحقة لتناول موانع الحمل الفموية

الضهي لعدة أشهر بعد التوقف من تناول «القرص» مألوف ولكن يصعب علينا التنبؤ بحدوثه وليس من المؤكد أن القرص يقلل الخصوبة فالكثير من النساء يحملن بسهولة متى ما رغبن في ذلك ولكن «القرص» لا يحمي من تدني الخصوبة.

### الجراحة

نسبة لإحتمال حدوث التخثر نتيجة لتناول «القرص» ينصح بإيقافه قبل شهر من التخدير العام. ويمكن مناقشة بعض أشكال موانع الحمل البديلة.

## موانع الحمل الهرمونية الأخرى

يمكن استعمال البروجسترون منفردا. هنالك عدة مستحضرات يمكن معها تعاطي البروجسترون الفموي بدون انقطاع (مثل النورتيستيرون ٣٥، مليجرام في اليوم) يشار إليها بعض الأحيان بالأقراص المصغرة. قد يكون الطمث المتغير مصدرا للإزعاج. فاعلية هذا الأسلوب كمانع للحمل أقل من تلك التي تتحقق بالمستحضرات المشتركة ولكن يعتقد أن مخاطره أقل. كما أن القرص المصغر له فائدة خاصة أثناء الألبان وفي الفترة السابقة للإياس.

المستحضر طويسل المفعول والذي يحتوي على استينات الميديروكسيبروجستيرون يمكن حقنه في العضل بجرعة مقدارها ١٥٠ مليجرام أثناء الأيام الأولى من الدورة. يسري مفعوله كمانع للحمل لمدة ٣ أشهر تقريبا ويمكن تكرار الحقن. هذا الأسلوب يوصي به كاستعمال روتيني مفيد عندما تصبح الطرق الأخرى ممنوعة أو غير ملائمة.

في حالات منع الحمل بعد الجماع خلال ٧٢ ساعة يمكن إعطاء ١٠٠ ميكروجرام من أتينيلستراذيول مع ٠,٥ مليجرام ل- نورجستريل في جرعة واحدة فمويا وتكرر مرة واحدة بعد ١٢ ساعة.



## فوائد موانع الحمل الفموية

بالرغم من أن العديد من العواقب المحتملة مع تناول موانع الحمل الفموية قد تم ذكرها سابقا، من الضروري أن ندرك أن الآثار الجانبية الوخيمة نادرة والمخاطر ضئيلة إذا ما قورنت بالتدخين المعتدل مثلا. يجب الأخذ في الاعتبار الفوائد التي تجنيها المرأة من الثقة في موانع الحمل الفموية فيما يتعلق بسعادتها ورفاهيتها الشخصية والاجتماعية.

\*\*\*



## قراءة أخرى

Fuchs F. & Klopper A. (Eds) (1983) *Endocrinology of Pregnancy*, 3rd edn. Harper & Row, Philadelphia.

Guillebaud J. (1984) *The Pill*, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford.

Mahesh V.B. & Greenblatt R.B. (Eds) (1983) *Hirsutism and Virilism*. John Wright, Bristol.

Moghissi K.S. & Wallach E.E. (1983) Unexplained infertility. *Fertility and Sterility* 39, 5.

Philipp E.E. & Carruthers G.B. (1981) *Infertility*. Heinemann, London.

Ross L.S. (1983) Diagnosis and treatment of infertile men: a clinical perspective *Journal of Urology* 103, 847.



## الفصل الرابع عشر

### Miscellaneous Matters متنوعة

#### Carcinoid Syndrome المتلازمة السرطاوية

هذه مجموعة من الأورام النادرة أطلق عليها المصطلح «سرطاوية» وهي تنشأ من الخلايا الليفية الفضة argentaffin cells وتحتوي على حبيبات تنصبغ بالفضة. قد تحدث في كل الأعمار ولكنها أكثر حدوثاً في كبار السن بالتساوي في كلا الجنسين. لهذه الأورام نسيج خبيث الملامح ولكنها تنمو ببطء وأغلبها لا ينتقل ويتم استئصالها عند اكتشافها بمحض الصدفة، أو عندما تسبب أعراضاً موضعية. يمكن أن تنشأ هذه الأورام في أي جزء من الأمعاء وفي الرئة ولكن ٩٠٪ منها تتواجد في المنطقة اللغائفية الأعورية ileocaecal region. عندما تنتقل هذه الأورام تنمو النقائل ببطء أيضاً ولكن في النهاية تنتشر انتشاراً واسعاً خاصة في الكبد فتؤدي إلى الأعراض العامة التي تشكل المتلازمة السرطاوية.

قد تنشأ الأعراض والعلامات في عدة مواضع من الجسم كما يلي:

- في المحرك الوعائي vasomotor. من أهم الملامح بيغة الوجه facial flushing التي قد تدوم لدقائق أو ساعات ربما تكون عرضية أو قد تتكرر في فترات قصيرة وقد تمتد البيغة إلى أعلى الصدر وتنتشر في أماكن أخرى وقد يصحبها عرق ودوام dizziness وانخفاض ضغط الدم.
- في الأمعاء - فتؤدي إلى القلق البطني (المصحوب بالمغص والغثيان والقيء والاسهال). الذي قد يكون راجعاً recurrent أو باقياً persistent.



- في القلب - في الحالات المتقدمة قد نجد تليفاً شفافياً endocardial fibrosis في القلب الأيمن متطوراً إلى تضيق رئوي واختناق القلب الأيمن . أما إصابات الجانب الأيسر من القلب فنادره ولكنها قد تحدث .
- في الصدر - قد نجد تغيرات متقطعة في عمق وسرعة التنفس تتخللها نوبات من الربو القصبي الحاد acute bronchial asthma

### السيببات والتشخيص والعلاج

الأساس الكيميحيوي للمتلازمة هو أن الأورام السرطاوية تركب وتفرز مجموعة مختلفة من المركبات الفعالة وعائياً vasoactive وتغط التركيب يعتمد نوعاً ما على موضع الورم والخلايا التي ينشأ منها ولكن أهم هذه المركبات هي ه - هيدروكسي تربتوفان و ه - هيدروكسي تربيتامين والمهتامين والبراديكنين .

يعتمد تشخيص المتلازمة السرطاوية على وجود معدلات عالية من حمض الأسيتيك ه - هيدروكسي اندول في البول في كل الحالات . تعالج هذه الحالات بامتصاص الورك بمقد الإمكان ونسبة لطبيعة الحالة فإن العلاج الجذري غير وارد . العديد من العقاقير استعمال في العلاج دون جدوى ما عدا العقاقير المحصرة للأدرينالية (ألفا) التي تقلل من تواتر البينات .

## متلازمات الأورام الصماوية المتعددة

### Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Syndromes

هذه الحالات التي تعرف بمتلازمات التعدد الغدومي الصماوي Multiple Endocrine Adenomatosis (MEA) أو متلازمات التعدد الغدي حالات وراثية تنتقل كسوائد صبغية جسمية . الغدوم أو الورم الغدي يظهر في غدتين صماويتين أو أكثر . مجموعات كثيرة مختلفة ورد ذكرها ولكن المريض الواحد قد تظهر عليه كل أو بعض الملامح المتعددة للأنواع الثلاثة الرئيسية .



النوع الأول: (متلازمة فيرمر Wermer's Syndrome) تشمل فرط الدرقية الأولي الذي قد يكون مصحوباً بورم خلايا بيتا البنكرياسية وغدوم نخاعي.

النوع الثاني: (متلازمة سيبيل Sipple's Syndrome) وتشمل سرطان الدرقية النخاعي ربما مصحوباً بفرط الدرقية الأولي وورم القواتم.

النوع الثالث: يشمل سرطان الدرقية النخاعي وورم القواتم مع الأورام العصبية المخاطية المتعددة التي تؤدي إلى ملامح مميزة في الوجه واللسان. كماوردت بعض الأورام الأخرى المترابطة خاصة مع النوع الأول.

### الأورام غير الصمائية التي تفرز الهرمونات

#### Hormone-Secreting Tumours of Non-Endocrine Origin

##### (انتاج الهرمون المنتبذ Ectopic Hormone Production)

كثير من الأورام خاصة السرطانية منها تصنع مركبات غير ملائمة أو غير متصلة بالنسيج الذي ينشأ منه الورم. من الغريب أن يطلق ورم واحد أكثر من مركب واحد كماً ولكن قد تكون الكمية المطلقة ضخمة تؤثر تأثيراً اكلينيكياً. هذا الموضوع له أهمية نظرية وله أهمية عملية متزايدة. بعض هذه المواد قد تستغل كمؤشرات للورم ترشد إلى المعالجة الصحيحة بينما التعرف على المتلازمات الإكلينيكية المختلفة قد يكون مؤشراً مبكراً للورم أو يتيح الفرصة للمعالجة اللطيفة المفيدة.

نسبة حدوث مثل هذه الحالات غير معروف لأن الجينة الاكلينيكية قد تطفئ عليها تأثيرات الورم الأخرى وقد لا تظهر التأثيرات الكيميائية إلا في الأطوار النهائية للمرض الخبيث. بعض المتلازمات الاكلينيكية تشابه اضطرابات هرمونية معروفة ولكن هنالك شواذ واختلافات عديدة. إن التركيب الكيميائي للمواد المتصلة بهذه الحالات بدأ التعرف عليه تدريجياً ولكن مازال يحفوها الغموض.



**Inappropriate ADH Secretion** مضاد الإزالة الهرمون الغير ملائم للهرمون مضاد الإزالة (SIADH): جيسه هي تغييرات وظيفية غنية ناتجة من الانسجام بالماء water intoxication (انظر الفصل الثامن). الملامح السريرية للحالات التي تحدث نتيجة للأمراض المخية أو الرئوية الغير خبيثة لا تختلف عن تلك التي يكون مصدر الهرمون مضاد الإزالة أحد الأورام.

**متلازمة الهرمون موجه قشرة الكظر المتنبذ Ectopic ACTH Syndrome**: السبب الأساسي لهذه المتلازمة هو سرطان الخلايا الشوفانية في القنطرة والذي يطلق متعدد بيتيد ينتج الهرمون موجه قشرة الكظر والهرمون منه الخلية الملائمة MSH. بالرغم من أن معدلات الهرمون موجه قشرة الكظر عالية وتشخيصياً أعلى من تلك التي نجدها في متلازمة كوشنغ النخامية وأن كورتيزول البلازما عال أيضاً إلا أن الملامح السريرية لمتلازمة كوشنغ لانشاهدها هنا لأن الحالة تتقدم بسرعة فائقة لا تتيح الفرصة لظهور الملامح السريرية. جيسه عادة في الرجال مع استهلال سريع للوزمة والتصبن pigmentation وفقدان الوزن والضعف والوهن وفي بعض الأحيان أعراض الداء السكري. ومن الملامح البارزة القلاء الناتج عن نقص البوتاسيمية hypokalaemic alkalosis. العلاج بمشبطات الأنزيمات الكظرية القشرية قد يكون مفيداً.

**نقص غلوكوكوز الدم**: نقص غلوكوكوز الدم المصحوب بالأعراض قد يكون مترابطاً مع السرطانات ولكنه كثيراً ما يكون متصلاً بالأورام اللمعية المتوسطة mesenchymal tumours خاصة اللمفومات الحميدة. السبب الكيمحيوي لنقص غلوكوكوز الدم لم يتم التوصل إليه بعد. ويستبعد أن يكون السبب هو استهلاك الأورام للغلوكوكوز ولكن من المحتمل أن تفرز الأورام مركبات لها فاعلية الأنسولين. إذا أصبح استئصال الأورام مستحيلاً فقد يكون استئصال الاسترئوزوتوسين مجدياً.

**كثرة الحمر Polycythaemia**: تزداد كتلة الكريات الحمر دون تغيير في الكريات الأخرى أو تضخم الطوخال. الأورام الخبيثة المتصلة بهذه الحالة أورام



كلوية عادة ولكن ليس بالضرورة أن تكون مقصورة على الأورام الكلوية فقط .  
كثرة الحمر قد تكون نتيجة للأورام الكلوية الحميدة أيضاً وموه الكلوية  
hydronephrosis ومن المحتمل أن تكون زيادة إنتاج الكرويات الحمر نتيجة  
لإطلاق مادة شبيهة بالاريتروبيتين .

المتلازمة السرطاوية الغير غطية Atypical Carcinoid Syndrome : الأورام  
الغير سرطاوية قد تسبب كل ملامح المتلازمة السرطاوية المعروفة . المصطلح «غير  
غطى» يشير إلى هذه الأورام وربما لبعض السات الكيميائية .

تثدي الرجل والاعتلال المفصلي Gynaecomastia and Arthropathy : كلتا  
الاملاح منفردة أو مجتمعة مألوفة في المرضى الذين يعانون من سرطان القصة .  
هنالك شك حول الهرمون المتورط في هذه الحالات ولكن قد ثبت أن الأورام  
تفرز الهرمون موجه القند وهرمون النمو .

فرط الكلسمية : واحد من أهم متلازمات الاختلال الاستقلابي في  
الأمراض الخبيثة وقد يكون مصحوباً أو غير مصحوب بالنقائل العظمية . ليس  
هنالك دليل لوجود مادة في البلازما شبيهة بهرمون الدرقية مناعياً (انظر الفصل  
السابع) .

متنوعة : لقد ثبت وجود متلازمات أخرى تتميز بإنتاج الهرمون المتبذ . فقد  
تتغير الوظيفة الدرقية في المرضى الذين يعانون من أورام الأرومة الغاذية  
Trophoblastic tumours التي تفرز الهرمون موجه القند ولكننا في كثير من الأحيان  
لا نجد فرطاً درقياً اكلينيكيّاً كما أن تورط الهرمون منه الدرقية مشكوك فيه .  
وقد لوحظ نقص الفسفاتية طويل الأمد واعتلال عظمي عام مع أورام لحمية  
متوسطة ووعاؤومات دموية haemangioma ولكن الوسيط الكيميائي غير  
معروف .



## الهرمونات المعدية المعوية

### Gastrointestinal Hormones

## الخلايا مفرزة الهرمونات

كل السبيل المعدي المعوي من المريء إلى المستقيم يحتوي على العديد من الخلايا مفرزة الهرمونات ويعتبر بمثابة أكبر غدة صماء وينظر إلى هذه الخلايا كجزء من جهاز قبط ونزع الكربوكسيل من سلف الأمينات (APVD) Precursor Uptake and Decarboxylation بهذا مبنياً وظيفتين من وظائفه. توجد هذه الخلايا المعوية في الغشاء المخاطي. تطل الزغيبات Microvilli داخل تجويف الأمعاء من أحد أطراف الخلية وتوجد حبيبات قارزة في الطرف الآخر ويفترض أن هذه الخلايا تستجيب للتغيرات التي تطرأ على تركيب محتويات الأمعاء كما أنها تستجيب للمنبهات العصبية المستقلة في بعض الأحيان. كل هرمون يفرزه نوع معين من الخلايا ولكل نوع من الخلايا توزيع مختلف في أجزاء الأمعاء المختلفة لذا تفرز الهرمونات في مناطق متباينة ولكن هنالك تداخل شديد بينها.

الهرمونات: هي ببتيدات متعددة طولها ٢٠ إلى ٤٠ حمض أميني بالرغم من أن بعضها يفرز في شكل أسلاف ضخمة والعديد من أجزاء الهرمونات تحتفظ بالفاعلية البيولوجية للمركبات الأم. كما أن تسلسل الأحماض الأمينية مشترك في العديد من الهرمونات. وضع بعض هذه المواد غير مؤكد لكن الجدول ١٤ - ١ يوضح الأنواع المعروفة منها.

فيزيولوجيتها: معظم وظائف هذه الهرمونات المعدية المعوية موجهة نحو الأمعاء والمثانة (البكترياس) ولكن ترابطها الكيميائي مع الانكشافينات enkephalins وربما تأثيراتها على الجهاز العصبي المركزي له أهمية خاصة. وظائفها معقدة للغاية وقد تبدل حسب الظروف السائدة كما أن ترابطها الفيزيولوجي مبهم تماماً.

الأمراض: من أهم الحالات التي تتزامن مع فرط في الهرمونات المعوية هي



الورم الغلوكاغوني والورم الغستري (انظر الفصل الثاني). كما أن الببتيد مثبط الأوعية VIP مورط في متلازمة الاسهال المزمن واللاكلووريدية. أما دور الهرمونات المعدية المعوية في الأمراض العامة والأمراض المعوية مازال مبهماً.

جدول ٤ - ١ الهرمونات المعدية المعوية الرئيسية

| الهرمون                                   | وظيفته   | مشاء  |
|---|--|---|
| سوماتوستاتين                              | يكبت تحرك الأمعاء<br>ويكبت إفراز هرمونات أخرى          | خلايا D في الغار والجزيرات<br>وأعلى الأمعاء الدقيقة |
| غسترين                                    | يطلق الحمض المعدي                                      | الغبار وأعلى الأمعاء الدقيقة<br>الجزيرات            |
| غلوكاغون                                  | يرفع معدل غلوكوز البلازما<br>ويطلق الأنسولين           | الجزيرات  |
| عديد الببتيد البنكرياسي<br>كوليسيستوكينين | لا وظيفة له<br>ينبه المرارة ويطلق أنزيمات<br>البنكرياس | أعلى الأمعاء الدقيقة                                |
| الببتيد كابت المعدة<br>نيوروتنسين         | يكبت الحمض المعدي<br>يكبت تحرك الأمعاء؟                | أعلى الأمعاء الدقيقة                                |
| سكريتين                                   | يطلق الأنزيمات والبيكربونات<br>من البنكرياس            | أعلى الأمعاء الدقيقة                                |
| موتيلين                                   | يزيد التحرك المعوي                                     | كل الأمعاء الدقيقة                                  |
| الببتيد المعوي الفعال في<br>الأوعية       | يسبب الإسهال وارتفاع ضغط<br>الدم                       | كل الأمعاء الدقيقة                                  |
| بوميسين                                   | يطلق الغسترين<br>والكوليسيستوكينين                     | ؟   |

## علاج السرطان بالهرمونات Hormonal Treatment of Cancer

انتشر علاج السرطان بالعقاقير في السنوات الأخيرة وقد اثبت علم الأورام



oncology كعلم من علوم الطب السريري . إن قيمة المداواة بالأشعة radiotherapy والعقاقير مضادة التفتل antimitotic والمناهله الهرمونية تتفاوت تفاوتاً كبيراً . وسنورد فيما يلي بعض فوائدها الممكنة فقط :

إبيضاض الدم Leukaemia : ادرجت الكورتيكويدات بجرعات كبيرة في كل الريجيمات العلاجية خاصة إذا كان النزف عسيراً ومزعجاً .

الأورام المخية : قد تسبب الكورتيكويدات في هذه الأعراض بتقليص الوذمة المخية .

سرطان بطانة الرحم : الجراحة والمداواة بالأشعة هما العلاجان الأساسيان ولكن قد يوقف البروجسترون نمو الأورام الأولية أو الثانوية .

سرطان الثدي : ثلث سرطانات الثدي تعتمد على الهرمونات نوعاً ما . يوصى باستئصال المبيض في النساء قبل الأياس لتخفيض الأيستروجينات . في بعض الأحيان أدى استئصال الكظر أو استئصال النخامي إلى هدأة الداء المنتشر disseminated . بعد الأياس نستعمل الأندروجينات والأندروجينات غير التراجلية ومضادات الأيستروجينات استعمالاً واسع النطاق .

سرطان البرستانه (الموثة) Cancinoma of the Prostate : إذا كان السرطان متشراً أو سبب إنسداداً قد يساعد استعمال الأيستروجينات في إنكماش الورم . والريجيم المتبع هو ١ جرام من الأيستيلبوستيرول ثلاث مرات يومياً ولا يوصى باستعمال جرعات أكبر خوفاً من زيادة أخطار الإصابة بالختار . التطور الحديث في العلاج هو استعمال مضاهي الهرمون مطلق الهرمون موجه القند ذي المفعول طويل الأمد الذي يقلل من عدد مستقبلاته فيكبت إطلاق الهرمون الملونين وبذلك يؤدي إلى الاستئصال الخصوي الكيميائي ..

\*\*\*



## قراءة أخرى

- donovan B. (1985) *Hormones and Human Behaviour*. Cambridge University Press, cambridge.
- Gregory R.A. (Ed.) (1982) Regulatory peptides of the gut and brain. *British Medical Bulletin* 38, (3), 219.
- Polak J.M. & Bloom S.R. (1985) *Endocrine Tumours*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Sherwood L.M. (1985) Ectopic hormone syndromes. *Contemporary endocrinology* 2, 345.
- Uttenthal L.O. (1985) The gut hormone response to food. *Proceedings of the Nutrition Society* 44, 53.



## صدر عن المركز العربي للوثائق والطبوعات الصحية

- ١- دليل الأطباء العرب
  - ٢- التنمية الصحية
  - ٣- نظم وخدمات المعلومات الطبية
  - ٤- السرطان المهني
  - ٥- اللقثون وعلاج الأشخاص المعولين عل المخدوات  
والسكرات (دراسة مقارنة للقوانين السارية)
  - ٦- الدور العربي في منظمة الصحة العالمية
  - ٧- دليل قرارات المكتب التنفيذي لمجلس وزارة  
الصحة العرب
  - ٨- الموجز الارشادي عن الأمراض التي تنتقل بالاتصال  
الجسي (ترجمة د. ابراهيم الشلان)
  - ٩- زرع الأعضاء بين الحاضر والمستقبل
  - ١٠- دليل المستشفيات والمراكز العلاجية في  
الوطن العربي
  - ١١- السرطان - أسبابه - أنواعه - تشخيصه طرق العلاج  
والوقاية منه
  - ١٢- الموجز الارشادي عن الممارسة الطبية العامة  
(ترجمة د. هفتان تكريتي)
  - ١٣- الموجز الارشادي عن الطب المهني  
(ترجمة د. محمد حازم غالب)
  - ١٤- أسراض العين
  - ١٥- الموجز الارشادي عن التاريخ المرضي  
والفحص السريري (ترجمة د. ابراهيم الصياد).
  - ١٦- الموجز الارشادي عن التخدير  
(ترجمة د. سامي حسين)
  - ١٧- الموجز الارشادي عن طب العظام والكسور  
(ترجمة د. محمد سالم)
- اعداد المركز
- د. رمسيس عبدالمليم جمعة
- د. شوقي سالم وآخرين
- د. جاسم كاظم المعيزان
- د. ك. بيوترو وآخرين
- اعداد الأمانة الفنية للمجلس
- اعداد الأمانة الفنية للمجلس
- د. نيكول نين
- د. عبدالفتاح عطا الله
- اعداد المركز
- د. عبدالفتاح عطا الله
- كوتزاد م. هاريس
- ح. أ. والدرون
- د. عبدالرزاق السامرائي
- دوبرت تيرنر
- ج. ج. ن. لسون
- ت. دكوورث



Copyright © 1990 "ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE"

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, or otherwise, without the prior written permission of the publisher,

"ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE"

(ACML)

P.O.Box 5225

13053 Safat

KUWAIT

Tel.: 2416915

2419086

Telex: 44675KT

Fax : 2416931





ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE

ACML-Kuwait

# lecture notes on

## Endocrinology

By

**Dr. Ronald F. Fletcher**

Translated By

**Pro. Dr. Nasreldin A. Mahmoud**

LECTURE NOTES SERIES









ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE

ACML - Kuwait

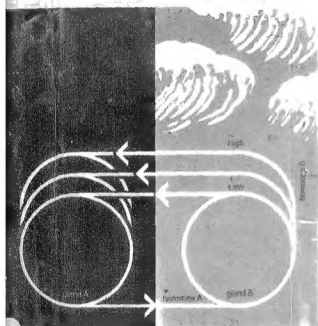
# lecture notes ON Endocrinology

By

**Dr. Ronald F. Fletcher**

Translated By

**Pro. Dr. Nasreldin A. Mahmoud**



LECTURE NOTES SERIES